

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1941

THESE

N° 212

POUR

LE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS
(MENTION MÉDECINE)

par

Grégorio NIVON LOPEZ

Né le 6 Mars 1906, à Zanatepec (Mexique).

**APERÇU SUR LE TRAITEMENT
PAR L'HORMONE MALE
DE L'HYPOGENITALISME**

Président : M. HARVIER, Professeur.

PARIS
IMPRIMERIE R. FOULON
29, Rue Deparcieux, 29
1941

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1941

THESE

N°

POUR

LE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

(MENTION MÉDECINE)

par

Grégorio NIVON LOPEZ

Né le 6 Mars 1906, à Zanatepec (Mexique).

**APERÇU SUR LE TRAITEMENT
PAR L'HORMONE MALE
DE L'HYPOGENITALISME**

Président : M. HARVIER, Professeur.

PARIS
IMPRIMERIE R. FOULON
29, Rue Deparcieux, 29
1941



LE DOYEN... BAUDOUIN

I. — PROFESSEURS

Anatomie	ROUVIERE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	POLONOVSKI
Bactériologie	Robert DEBRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN
Pathologie médicale	PASTEUR-VALLERY- RADOT.
Pathologie chirurgicale	MONDOR.
Anatomie pathologique	LEROUX.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	AUBERTIN.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LEVY-VALENSI.
Pathologie expérimentale et comparée	Henri BENARD.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	CHIRAY.
Clinique médicale	ABRAMI.
	FIESSINGER.
	LOEPER.
	RATHERY.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBOULLET.
Clinique des maladies des enfants	NOBECOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	LAIGNEL-LAVASTINE
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
Clinique chirurgicale	CUNEO.
	GOSSET.
	GREGOIRE.
	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique	VELTER.
Clinique urologique	CHEVASSU.
	COUVELAIRE.
Clinique d'accouchements	JEANNIN.
	LEVY-SOLAL.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBREDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	HARVIER.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre Duval.
Clinique propédeutique	M. VILLARET.
Clinique de la Tuberculose	TROISIER.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte ..	MATHIEU.
Clinique de cardiologie	LAUBRY.
Clinique de neuro-chirurgie	Clovis VINCENT.
Assistance Médico-sociale	N...
Professeurs sans chaire	HAZARD.
	MULON.
	OLIVIER.
	SANNIE.
	VERNE.

II. — AGREGES EN EXERCICE

MM.

AMELINE	Pathologie chirurgicale.
BARIETY	Pathologie médicale.
BERNARD (Etienne).	Pathologie médicale.
BESANÇON (Justin).	Hydrologie.
BONNET	Bactériologie.
BOULANGER	Chimie.
BOULIN	Pathologie médicale.
BROUET	Pathologie médicale.
BULLIARD	Histologie.
CACHERA	Pathologie médicale.
CORDIER	Anatomie.
COSTE	Pathologie médicale.
COUVELAIRE (Roger).	Urologie.
DELARUE	Anatomie pathologique.
DELAY	Pathologie médicale.
DEGREZ (H.)	Physique.
DESOILLE	Médecine légale.
DIGONNET	Obstétrique.
DOGNON	Physique.
FEVRE	Pathologie chirurgicale.
FUNCK - BRENTANO.	Pathologie chirurgicale.
GALLIARD	Parasitologie.
GARCIN	Pathologie médicale.
Mlle GAUTHIER-VILLARS,	Anatomie pathologique.
DÉ GENNES	Pathologie médicale.

MM.

GIROUD	Histologie.
HAGUENAU	Pathologie médicale.
HALPHEN	Oto - rhino - laryngologie.
JOANNON	Hygiène.
LACOMME	Obstétrique.
LANTUEJOUL	Obstétrique.
LAVIER	Parasitologie.
LELONG	Pathologie médicale.
LEMAIRE	Pathologie expérimentale.
LENEGRE	Pathologie médicale.
Mlle J. LEVY	Pharmacologie.
MARCHAL	Pathologie médicale.
MENEGAUX	Pathologie chirurgicale.
MOLLARET	Pathologie médicale.
MOUQUIN	Pathologie médicale.
PATEL	Pathologie chirurgicale.
PETIT - DUTAILLIS.	Pathologie chirurgicale.
RENARD	Ophtalmologie.
RICHET	Physiologie.
SENEQUE	Pathologie chirurgicale.
SICARD	Pathologie chirurgicale.
SOULIE	Pathologie médicale.
SUREAU	Obstétrique.
TURPIN	Pathologie médicale.
WILMOTH	Pathologie chirurgicale.

III. — AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.

ALGLAVE	Pathologie chirurgicale.
BUSQUET	Pharmacologie.
CHAILLEY-BERT.	Physiologie.
GUENIOT	Obstétrique.
HEITZ-BOYER	Pathologie chirurgicale.

MM.

HUGUENIN	Anatomie pathologique.
LE LORIER	Obstétrique.
NEVEU-LEMAIRE.	Parasitologie.
PIEDELIEVRE ..	Médecine légale.
VAUDESCAL	Obstétrique.

IV. — AGREGES CHARGES DE COURS
DE CLINIQUE ANNEXE
A TITRE PERMANENT

MM.		MM.	
ALAJOUANINE ..	Clinique médicale	BASSET	Clinique chirurgicale
BRULE		BROCQ	
CATHALA		CADENAT	
CHABROL		FEY	
CHEVALLIER ...		GATELLIER	
DONZELOT		de GAUDART ..	
DUVOIR		d'ALLAINES ..	
GASTINEL		LEVEUF	
LAROCHE (G.) ..		MOULONGUET ..	
LIAN		MOURE	
MOREAU		QUENU	
SEZARY			

MM.	
EGALLE	Clinique obstétricale.
METZGER	
PORTES	
VIGNES	

V. — CHARGES DE COURS

CHAILLEY-BERT ,agrége	Education physique.
LEDoux-LEBARD	Radiologie clinique.
RUPPE	Stomatologie.
WEIL-HALLE	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans des dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MEMOIRE DE MON PERE

Trop tôt ravi à mon affection.

A MA MERE

Dont le dévouement et l'abnégation m'ont toujours soutenu au cours de mes études et m'ont permis de vaincre l'adversité.

En faible témoignage de ma profonde reconnaissance et de mon amour filial.

A LA MEMOIRE DE MON FRERE ALFREDO

J'ai travaillé près de lui; son exemple m'a donné le goût de l'étude.

A MA FEMME

Modeste preuve de notre profond attachement.

A MON FILS ALEJANDRO

Avec toute la tendresse qu'il fait naître en moi et avec l'espoir que le seul but de sa vie sera le travail et l'amour des autres.

A MES SCEURS ET FRERES

A MONSIEUR LE PROFESSEUR PAUL HARVIER

Professeur de Clinique Thérapeutique Médicale

Membre de l'Académie de Médecine

Officier de la Légion d'Honneur

*Qui nous a fait le très grand
honneur de présider cette thèse.*

A MON MAITRE
MONSIEUR LE PROFESSEUR F. RATHERY

Professeur de Clinique Médicale
Membre de l'Académie de Médecine
Officier de la Légion d'Honneur

*Que cette thèse nous procure
une nouvelle occasion de lui
montrer la reconnaissance et
l'orgueil que nous éprouvons
d'avoir été son élève.*

A MON MAITRE
MONSIEUR LE PROFESSEUR MAURICE CHEVASSU

Professeur de Clinique Urologique
de la Faculté de Médecine
Chirurgien de l'Hôpital Cochin
Chevalier de la Légion d'Honneur

*Qu'il trouve ici l'expression de
toute notre gratitude pour l'en-
seignement qu'il nous a donné et
pour les soins qu'il nous a pro-
digés avec un tel dévouement.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR PAUL FROMENT

Médecin Assistant à la Clinique Médicale
de l'Hôpital Cochin

*Qui a bien voulu me suggérer
le sujet de cette thèse. Il m'a
initié aux affections rénales et
n'a cessé de me prodiguer ses
conseils qui ont été pour moi
d'une si grande utilité au cours
de mes études.*

A MON MAITRE

MONSIEUR LE PROFESSEUR GREGORIO MARANON

Professeur de la Faculté de Médecine de Madrid
Membre de l'Académie de Médecine de Madrid
Docteur Honoris causae de la Sorbonne

*Qui m'a initié à l'étude de
l'endocrinologie.*

*Qu'il veuille croire à notre fi-
dèle et respectueux attache-
ment.*

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX DE PARIS

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ

PIERRE LANTUEJOUL.

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ GUY LAROCHE.

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ HEITZ - BOYER.

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ

GEORGES MARCHAL.

A MES MAITRES

DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DES HOPITAUX
DE MEXICO

MONSIEUR LE PROFESSEUR SALVADOR ZUVIRAN.

MONSIEUR LE PROFESSEUR GUSTAVO BAZ.

MONSIEUR LE PROFESSEUR

ESTEBAN POUS CHAZARO.

MONSIEUR LE PROFESSEUR FERNANDO OCARANZA.

MONSIEUR LE PROFESSEUR

CONRADO ZUCKERMANN.

A MES MAITRES

DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DES HOPITAUX
DE MADRID

MONSIEUR LE PROFESSEUR TEOFILO HERNANDO.

MONSIEUR LE PROFESSEUR FRANCISCO J. TELLO.

MONSIEUR LE PROFESSEUR LÉON CARDENAL.

A MONSIEUR LE GÉNÉRAL
RAFAEL CHAZARO PEREZ

Mon meilleur ami.
In memoriam.

A MES CAMARADES
DE LA FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

MESSIEURS LES DOCTEURS
CLAUDE HENRI CARRON, PIERRE PAUL SABEAU,
CARLOS E. ZAFRANE, JORGE BRAVO,
SANDOVAL.

A MES CAMARADES
DE LA FACULTE DE MEDECINE DE MEXICO

MESSIEURS LES DOCTEURS
OSCAR MOCTEZUMA, FERNANDO VILLAR,
JÉSUS ALBA, RODOLFIO GIL,
ALFONSO ALVAREZ BRAVO, MANUEL ICAZA,
JAIME VIVES, ALBERTO SEVILLA, OSCAR MARINEZ,
RODOLFIO RUIZ.

AUX MIENS, A MES AMIS

APERCU SUR LE TRAITEMENT PAR L'HORMONE MALE DE L'HYPOGÉNITALISME

INTRODUCTION

Au cours de nos études médicales, tant à la Faculté que dans les hôpitaux, nous avons été intéressés par les malades présentant des troubles endocriniens. Parmi ceux-ci, les sujets atteints d'insuffisances génitales, retentissant sur leur croissance, leur développement général et local, ont particulièrement attiré notre attention. Les remarquables résultats obtenus depuis quelques années par l'hormonothérapie et notamment par les esters de testostérone dans ces divers états nous ont engagé à en faire le sujet de notre thèse. Si, primitivement, en apportant des observations personnelles, nous espérions faire un exposé aussi complet que possible de cette thérapeutique, toujours à l'ordre du jour et qui est loin d'être épuisée, tant dans ses indications que dans sa posologie, les événements actuels nous ont obligé à limiter notre ambition. Dans le modeste travail que nous avons entrepris, nous voulons simplement indiquer les résultats obtenus actuelle-

ment par l'hormone mâle dans certaines insuffisances génitales, désignées par HOWARD et WEST sous le terme d'*hypogonadisme*. Suivant ces auteurs, dont nous reprenons la définition, il faut comprendre que :

« L'hypogonadisme est le résultat d'une insuffisance de la sécrétion interne ou des sécrétions du testicule, se manifestant par un défaut du développement du pénis, du scrotum, de la prostate et des vésicules séminales. Parfois, il existe d'autres altérations, moins constantes mais évidentes, associées à l'insuffisance testiculaire, telles qu'absence du développement pileux, de la mue de la voix, une peau ne présentant pas l'aspect et la texture caractéristique de l'adulte.

« En association avec d'autres altérations glandulaires de l'hérédité, de l'âge de début de la déficience testiculaire et peut-être aussi avec d'autres facteurs inconnus, on peut observer de l'obésité, une croissance exagérée des os longs, avec soudure tardive des épiphyses, un développement musculaire insuffisant, un genu valgum. Il peut également exister un retard mental, mais le plus souvent des modifications secondaires de la personnalité, conséquences d'un défaut de développement normal des attributs physiques. Ces caractéristiques de l'hypogonadisme ne sont pas toutes présentes chez le même sujet, ni suivant le même degré d'intensité, certaines d'entre elles pouvant faire défaut. »

Tout en nous maintenant à cette définition, nous pourrions mentionner certains états comme la cryptorchidie, et certains infantilismes.

Dans une première partie de ce travail, nous rappellerons l'historique de l'hormone mâle, sa chimie, sa physiologie.

Dans la seconde partie, réservée à la clinique, nous distinguerons les effets du traitement chez le garçon impubère et ceux obtenus après la puberté chez l'adolescent ou l'adulte. Les observations les plus caractéristiques, puisées dans la littérature, serviront d'exemples.

Nous terminerons par la bibliographie des ouvrages se rapportant à ce sujet et que nous avons consultés. Malheureusement, un certain nombre d'indications bibliographiques et les périodiques les plus récents ont pu nous échapper, étant donné qu'un nombre important de publications n'ont pu parvenir, par suite de l'état de guerre, dans les divers centres de documentation.

Des conclusions qui se déduisent des diverses recherches effectuées, tant en France qu'à l'étranger, termineront cet exposé.

HISTORIQUE

Encore tout récemment, les extraits testiculaires étaient si impurs et d'une activité si faible qu'une revue des observations des cas soumis aux extraits bruts avant 1927 n'avait que peu de valeur.

Du point de vue historique, nous pouvons rappeler que BROWN-SEQUARD fut le premier à admettre l'existence d'une hormone testiculaire (1896). Puis, en 1906, BOUIN et ANCEL attribuent à la glande interstitielle du testicule une fonction endocrinienne. Dès 1911, PEZARD et CARIRDROIT, par des expériences effectuées sur la crête des chapons, démontrent la fonction endocrinienne du testicule. Avec l'école de GLEY, ce fut la période des greffes d'organes, sans qu'on cherche à isoler l'hormone sécrétée par le testicule. En utilisant un extrait aqueux testiculaire qu'il injecte au chapon, PEZARD fait croître la crête de l'animal. Ces travaux sont repris par FUNK, puis par LOEWE sur le rat et la souris castrés.

En 1927, Mc GEE traite des extraits lipoidiques de testicules frais de taureau. En outre, il arrive à extraire

de la fraction lipoïdique de l'urine mâle, une substance qui était *androgène*, c'est-à-dire capable de réparer l'atrophie des organes sexuels secondaires chez les animaux castrés et de favoriser la croissance de la crête chez le chapon.

FUNK et HARROW obtiennent, en 1929, une substance androgène encore plus active de l'urine humaine; ultérieurement, avec LEJWA, ils améliorent leur méthode en utilisant du chloroforme pour l'extraction.

En 1929, LOEWE et VOSS extraient suffisamment de produit androgène de l'urine mâle pour provoquer la régénération des vésicules séminales chez une souris castrée. Ils désignent cet extrait brut sous le terme d'*androkinine*.

En partant du testicule de taureau, FRATINI et MAINE obtiennent une hormone cristallisée. La même année, en 1930, GALLAGHER, puis en association avec WOMACH et KOCH, extraient une substance similaire à partir du sang humain et du liquide céphalo-rachidien.

GALLAGHER, KOCH et DORFMAN, employant l'hydrolyse acide et améliorant le procédé primitif de McGEE obtiennent un rendement très élevé de substance androgène à partir de l'urine humaine mâle.

En 1934, GALLAGHER et KOCH indiquaient que l'extrait des testicules de taureau présentait une acti-

tivité environ dix fois plus grande que celle de l'extrait urinaire (0,01 mg. représentait une unité-coq) ; d'autre part, ils mentionnaient que les extraits testiculaires étaient détruits par les alcalis, alors que les extraits urinaires n'étaient pas affectés.

On constate ainsi que l'extrait urinaire n'est pas l'hormone testiculaire véritable et qu'en outre, il n'a pas la même activité physiologique.

BUTENANDT, en 1931, est le premier à obtenir une substance cristallisée de la fraction chloroformique de l'urine mâle par l'extraction de 15 tonnes d'urine, avec un rendement de 15 milligrammes de cristaux purs. Cette substance injectée provoque la croissance de la crête du chapon. En 1932, il présente la structure chimique de ce nouveau corps, qu'en 1934 confirme TSCHERNING. La substance en question était un oxy-cétone ayant un noyau allo-cholane, et qui fut appelé *androstérone*. Une deuxième substance est obtenue par BUTENANDT et DANNENBAUM, androgène sous une forme cristallisée, isolée à partir de l'urine humaine et qu'ils désignent sous le terme de *déhydroandrostérone*.

GALLOW et DEANESLY, aussi bien que GALLAGHER, LACQUEUR et d'autres ont montré que les extraits testiculaires étaient objectivement différents de l'androstérone pure isolée de l'urine. Peu après, BUTENANDT publie la structure de l'androstérone. RUZICKA et ses

collaborateurs, en 1934, purent préparer la même substance par dégradation chimique du cholestérol, en oxydant l'épi-cholestérol. Ces auteurs démontrent la parenté étroite de toutes les hormones génitales et leur origine à partir du cholestérol.

En 1935, RUZICKA, WETTETEIN et TSCHOPP, par une méthode similaire, réalisent la synthèse de cette androstérone, qu'on considère à ce moment comme étant une hormone mâle, l'unité internationale étant déclarée égale à 0,1 mg. de cet étalon (Londres 1935). Mais la même année, DAVID, LAQUEUR et leurs collaborateurs déclarent qu'ils ont obtenu une substance cristallisée d'une activité exceptionnelle par extraction de testicules de taureaux. Cette substance, une dicétone cristallisée, fut appelée *testostérone* ; on trouva que, par unité de poids, elle correspondait à la concentration la plus élevée des précédentes extractions testiculaires. Pratiquement, elle se trouvait inutilisable, puisqu'il fallait 100 kilos de poids de testicules de taureaux pour obtenir 10 milligrammes (DAVID). En France, ce fut GIRARD qui, en 1936, réussit à faire la synthèse de la testostérone.

DAVID, DINGEMANSE, FREUD et LACQUEUR, en 1935, observent que le tissu testiculaire contient une substance acide et liposoluble, par elle-même non androgène, mais ayant la propriété d'augmenter l'activité

androgène de certains composés. MEISHER, WETTSTEIN et TSCHOPP trouvent que cette propriété est aussi le fait de certains acides gras. C'est ainsi que RUZICKA et WETTSTEIN, étudiant l'activité d'une série d'éthers acides gras de testostérone, trouvent que leur activité, mesurée par la réaction de la crête du chapon, diminuait avec la quantité du résidu de l'acide gras, alors qu'avec le test du rat elle augmentait. Ces résultats, en apparence paradoxaux, étaient dûs au fait que les animaux employés la plupart du temps n'étaient pas neufs, ayant déjà servi à d'autres expériences et semble-t-il sensibilisés à l'action de l'hormone par les traitements précédents (GLEY, ROUSSEL, PAULIN).

Les recherches faites sur l'hormone femelle, écrit SAULNIER, avaient prouvé que certains esters de folliculine sont plus actifs que l'hormone pure lorsqu'on considère leur action sur les caractères sexuels secondaires. Ces résultats ont conduit à rechercher l'action comparée des différents esters de testostérone. C'est ainsi que KOCHAKIAN établit toute une échelle suivant l'ordre croissant de l'efficacité des divers androgènes par la méthode gravimétrique chez les rats : benzoate d'androstanédiol, androsténédione, oxyde de testostérone, benzoate de testostérone, l'acétate de testostérone et le propionate de testostérone. Tous les essais biologiques indiquent que le propionate de testosté-

rone est plusieurs fois plus actif que la testostérone (KORENSCHEVSKY, DENNISON et ELDRIDGE). Dans la thèse de SAULNIER, on trouve toutes les étapes qui ont abouti à la découverte du propionate de testostérone et que nous n'avons fait que mentionner. Parallèlement aux progrès accomplis dans le domaine chimique, les essais biologiques se multiplient. Ils se basent principalement sur les effets produits par les injections de ces divers produits androgènes aux animaux castrés.

Cliniquement, avant la découverte des composés synthétiques, les résultats obtenus étaient rares et inconstants. C'est ainsi que nous pouvons mentionner les essais cliniques de Mc CULLAGH, pratiqués dans six cas d'hypogonadisme et chez deux castrats avec un extrait d'urine mâle, en 1933 ; deux ans plus tard, c'est KOCH qui publie deux observations d'hypogonadisme où le traitement fut réalisé par des extraits purifiés des testicules de taureaux.

Mais, comme le fait remarquer SAULNIER, c'est en France que furent faites, en 1936, les premières applications thérapeutiques de la testostérone, sous sa forme la plus active : les esters de testostérone (MOCQUOT et MORICARD, MORICARD et BIZE). Depuis, le nombre des cas publiés a considérablement augmenté en même temps que les indications des esters de la testostérone se trouvaient considérablement élargies.

CHIMIE ET ESSAIS BIOLOGIQUES DES HORMONES MALES

Nous avons vu dans le chapitre précédent que l'androstérone est tout à fait insensible à l'action des alcalis, alors que l'activité hormonale des extraits testiculaires se trouve considérablement diminuée par le traitement avec des alcalis. D'autre part, l'effet de l'androstérone sur les vésicules séminales est bien plus faible que celui obtenu avec le même nombre d'unités de l'extrait testiculaire. Il existe donc une différence, tant chimique que physiologique, entre les deux substances. On tend actuellement à admettre que l'androstérone représenterait une forme d'élimination de l'hormone testiculaire. Celle-ci serait la testostérone, alors que l'hormone urinaire serait l'androstérone. SAULNIER, étudiant la chimie de l'hormone mâle, conclut avec d'autres auteurs que toute une série de corps chimiques à activité oestrogène ou androgène dériverait du cholestérol. Nous avons déjà tracé précédemment, à grands traits, les diverses étapes qu'ont parcourues les chimistes pour arriver à établir la testostérone

et ses divers esters. Nous n'insisterons pas davantage ici. Disons seulement que l'unique androgène qui ait été isolé des testicules est la testostérone, malgré qu'il ne soit pas prouvé qu'elle constitue l'unique hormone des testicules ou qu'elle put remplacer entièrement l'activité endocrinienne de cette glande (Mc CULLAGH).

Un autre point de vue pratiquement intéressant de la chimie quantitative a été particulièrement envisagé par KOCH, puis par Mc CULLAGH. C'est la quantité d'androgène excrétée chez le mâle normal, dans les cas d'insuffisance testiculaire et après les injections d'androgène.

Les premiers essais de ces auteurs portent sur le dosage des androgènes urinaires de sujets n'ayant pas été soumis à des injections préalables d'hormone mâle.

Dans ce but, Mc CULLAGH a employé le procédé modifié de GALLAGHER et KOCH ; c'est l'essai biologique basé sur la croissance de la crête du chapon. Mc CULLAGH utilisa des leghorns chapons bruns ou blancs. Après que l'urine à extraire a été hydrolysée par ébullition avec l'acide chlorhydrique, elle est extraite dans un appareil spécial faisant passer du benzène à raison de 6-8 litres par heure pendant deux heures. Puis, le benzène est distillé, l'acide neutralisé et l'extrait dissous dans de l'huile. L'huile est alors injectée dans la

poitrine de cinq chapons et leur crête forme la base d'estimation. En même temps, dans un but de comparaison, on donne à un groupe de contrôle, des injections de quantités standards d'androstérone cristallisée.

Plus récemment, il fut démontré par ROY, Mc CULLAGH et Mc LIN que l'éther dibutylique est un solvant d'extraction excellent pour les substances androgènes et qu'il peut être utilisé avec un équipement moins compliqué que celui nécessaire pour le benzène. En principe, les mêmes résultats sont obtenus par les deux méthodes.

L'excrétion normale des androgènes subit des variations marquées tant pour des sujets différents que chez le même sujet.

KOCH a publié ses résultats sur l'excrétion des androgènes chez des sujets normaux. Cet auteur a constaté que sur vingt essais pratiqués chez des hommes âgés de 24 à 34 ans, le nombre moyen des unités-oiseaux était en moyenne de 30, le minimum étant de 16 et le maximum s'élevant à 72.

Reprenant ces expériences, sous forme de tableau, Mc CULLAGH présente les résultats qu'il a obtenus par les deux méthodes d'extraction (par le benzène, par l'éther dibutylique) chez vingt hommes âgés de 23 à 37 ans, résultats que nous reproduisons ci-dessous.

TABLEAU I

*Androgènes urinaires excrétés en 24 heures
chez les hommes normaux.*

Sujet	Age	UNITES INTERNATIONALES	
		Extraction par benzène	Extraction par éther dibutylique
1	27	25	35
3	29	86	
2	37	42	76
4		43	
4	28	51	24
			35
			18
5	30	21	
6	33	32	22
		16	22
7	33	46	54
8	23	34	23
			42
			77
9	32	41	
10	23	61	55
			45
			18
11	28	..	
12	29	29	
13	25	33	
14	29	50	33
15	28	37	
16	29	..	28
			38
17	32	..	24
18	27	..	25
19	27	..	44
20	26	..	18
			19
Moyenne		40,5	35,1

Précédemment, KOCH a également recherché l'excrétion des androgènes et des oestrogènes chez les sujets normaux, l'hypogonadisme et dans divers états endocriniens. Ses résultats furent les suivants:

Dans la *cryptorchidie*, il trouve d'une manière constante un pourcentage faible d'excrétion des androgènes et des oestrogènes avec un rapport réciproque bas.

Chez les *eunuchoides*, le taux d'excrétion est toujours plus bas que celui des sujets normaux avec un rapport entre les androgènes et les oestrogènes remarquablement élevé.

Dans la *gynécomastie*, le taux d'excrétion des androgènes se rapproche de celui de la cryptorchidie, mais l'excrétion des oestrogènes est celle trouvée chez des sujets masculins normaux ; le résultat est un rapport qui tend vers celui d'un type féminin normal.

Chez les *castrats mâles*, le taux d'excrétion des androgènes est particulièrement faible, par contre celui des oestrogènes se différencie peu de la normale. Les rapports réciproques entre les deux hormones sont même plus bas que chez les femmes normales.

De ces résultats, KOCH conclut que les quantités absolues des androgènes aussi bien que les rapports des androgènes aux oestrogènes déterminent le type de l'hypogonadisme.

Ci-dessous, sous forme de tableau, nous reproduisons les résultats de KOCH.

Excrétion urinaire des androgènes et des oestrogènes dans l'hypogonadisme et chez les sujets normaux.

Nombre de sujets	Type	Age	Androst. moy.	Oestr. moy.	Andr. Oestr. moy.
4	Cryptorchidies	13 à 36 ans	16	3	2,8
5	Eunuchoïdes	23 à 36 ans	11	1,7	8,0
2	Castrats	21 à 56 ans	2	3,8	0,5
4	Gynécomasties	15 à 24 ans	15	11	2,0
4	Hommes normaux	26 à 35 ans	29	10	4,1
4	Femmes normales	23 à 34 ans	28	27	1,2

Mc CULLAGH, également dans un tableau, rapporte ses résultats, chez un certain nombre de sujets avec un hypogonadisme cliniquement évident. Il est particulièrement intéressant de relever que l'examen de l'urine chez un castrat a fourni 16 unités d'androgènes urinaires. Ce fait démontre ainsi que tous les androgènes ne proviennent pas des testicules.

TABLEAU II

Excrétion des androgènes dans l'hypogonadisme

	Age	Unités internationales excrétées dans l'urine, en 24 heures
Hypogonadisme prépubéral sans autres signes de maladie de la pituitaire	20	9
	21	16, 13
	52	0, 1, 2
	30	23
	26	7, 14
	33	2, 8, 11, 7, 2
	34	2, 0
	31	0, 0, 0, 2, 1, 0
	23	2, 6, 5
Syndrome de Frölich	23	10
	23	34
	13	3
	14	4
	14	0
	10	0, 0
	13	8
Nanisme et hypogonadisme . .	19	0,9
	20	10
Gigantisme et hypogonadisme	20	5
Castrats adultes	64	0, 0, 0, 0, 0
	52	7
	42	16, 0, 10

L'excrétion des androgènes injectés.

L'injection de propionate de testostérone est suivie d'une excrétion exagérée d'androgène dans les urines. Par l'emploi de méthodes utilisables, cependant, il n'est pas possible de déterminer quelle est la substance chimique excrétée. De pareilles recherches indiquent, en général, la fréquence avec laquelle les injections doivent être données et les doses nécessaires pour maintenir l'excrétion normale d'androgène.

Quand on injecte des doses de 10 mg. de propionate de testostérone, les androgènes urinaires peuvent tomber à leurs niveaux bas antérieurs en l'espace d'environ trois jours. C'est ainsi qu'un castrat de 64 ans avait déjà subi quatre essais préliminaires, aucun n'avait indiqué un androgène mesurable. On lui donna 10 mg. de propionate de testostérone (oreton) et on recueillit des spécimens d'urine de 24 heures débutant avec le moment de l'injection. Le premier jour, il eut excrété 16 unités internationales, le second jour 2 et le troisième jour aucune.

Un homme de 33 ans avec hypogonadisme sévère sans traitement excréta 2 unités en 24 heures. Pendant les trois jours consécutifs à l'injection de 10 mg. de propionate de testostérone, il excréta 11, 7 et 2 unités respectivement.

Quand on injecte de grosses doses, l'excrétion com-

plète prend apparemment plus de temps. Un homme de 27 ans avait un hypogonadisme sévère et avait excrété, 6, 6 et 7 unités d'androgène par 24 heures avant le traitement. Des essais indiquaient l'excrétion de 10 mg. de propionate de testostérone en l'espace de six jours.

Il est instructif de noter les quantités de testostérone qui peuvent être injectées dans les cas d'hypogonadisme pour amener l'excrétion urinaire jusqu'aux variations normales. De pareilles doses qui produisent une excrétion normale, chez les malades traités, se sont montrées suffisantes pour surmonter les manifestations de déficiences testiculaires ; les symptômes disparaissent en peu de jours, les changements anatomiques exigeant des semaines ou, comme dans le cas d'hypogonadisme prépubéral sévère, beaucoup de mois. Il n'a pu être démontré définitivement ce qui est nécessaire pour garder l'excrétion urinaire normale dans le but d'obtenir des effets cliniques désirables.

Un castrat mâle de 48 ans, sans traitement, excréta d'une manière répétée des quantités d'androgènes aux environs des variations normales. Il se produisit des élévations constantes du niveau des androgènes urinaires avec les doses croissantes de propionate de testostérone.

Tous ces faits sont pratiquement utilisables, car ils indiquent jusqu'à un certain point l'efficacité du pro-

pionate de testostérone et dans quelle mesure il peut maintenir cet effet sur les organes sexuels et sur l'état général du sujet mâle.

PHYSIOLOGIE DE L'HORMONE MALE

L'étude des effets physiologiques de l'hormone mâle a été appréciée par la plupart des expérimentateurs, d'après:

a) La croissance de la crête du chapon,

b) Le développement du tractus génital du rat castré.

SAULNIER rapporte les diverses expériences comparées, effectuées entre la testostérone et les esters de la testostérone. Comme la plupart des auteurs, il a constaté que ces derniers se montraient plus actifs et plus prolongés dans leurs effets dans ces deux tests. L'estérification augmente considérablement l'intensité et la durée d'action de la testostérone.

Sur le jeune rat, le propionate agit également sur les vésicules séminales et sur la prostate, tandis que la testostérone agit plus sur la prostate que sur les vésicules séminales. En outre, alors qu'avec les esters de testostérone les vésicules séminales deviennent plus lourdes que la prostate, ce qui est le cas du rat adulte normal, avec la testostérone c'est l'inverse qui se pro-

duit; les vésicules séminales sont moins lourdes que la prostate, état correspondant à celui trouvé chez le rat castré ou immaturé (SAULNIER).

Chez le rat mâle non castré, la testostérone et ses esters provoquent le développement du tractus génital et plus spécialement celui des vésicules séminales et de la prostate.

Dans la castration, sous l'effet de ces hormones, les animaux reprennent les dimensions et le caractère histologique des organes sexuels secondaires, tels que les vésicules séminales, la prostate, le canal déférent et les glandes de Cowper.

Chez les rats impubères, l'hormone mâle provoque nettement des signes somatiques et physiologiques de puberté précoce quand on administre des doses appropriées et répétées de cette hormone. Des résultats analogues ont été obtenus chez des poussins récemment éclos, par des injections quotidiennes de propionate de testostérone à partir du second jour. HAMILTON a ainsi observé chez ces poussins, non seulement une stimulation de la croissance macroscopique et cytologique des organes, mais également la façon de se comporter d'un coq: agressivité et le chant du coq, alors que ces poussins étaient âgés de 10 jours et pesaient de 68 à 70 grammes. Le même auteur étudie la croissance du pénis et le pouvoir d'érection avant et après

l'injection de l'acétate et du propionate des testostérone chez les rongeurs et les singes immaturés.

Chez les singes mâles immaturés, du poids de 1 à 2 kilos, l'hormone mâle non seulement produit la croissance de tout le tractus reproducteur et des glandes annexes, mais provoque également des érections. De pareilles érections se produisaient spontanément et aussi par le simple contact d'un objet extérieur.

D'autre part, chez les animaux castrés ou hypophysectomisés, présentant à la suite de ces interventions, une diminution du pénis en même temps que des érections et des copulations plus rares, on constate que :

— sous l'effet de l'hormone mâle, les fonctions génitales se trouvent conservées, des érections et des essais de copulation persistent avec fertilisation des femelles.

STONE s'attache également à déterminer si on peut provoquer chez les rats impubères par des injections sous-cutanées de propionate de testostérone un comportement précoce de copulation et si celles-ci surviennent plus précocement que chez les mâles non traités. Ces expériences lui permettent d'arriver aux conclusions suivantes :

Par des injections quotidiennes de 0,62 mg. de propionate de testostérone aux rats mâles, âgés de 22 à 26 jours, la première copulation par rapport aux mâles

de contrôle était avancée de 20 jours en moyenne. L'âge le plus précoce de la première copulation chez le mâle injecté était à 29 jours, alors que chez le mâle non traité elle était à 35 jours. Il est possible qu'on aurait pu obtenir une copulation encore plus précoce, si on avait commencé les injections un peu plus tôt. L'acte de copulation était analogue à celui des mâles normaux non traités.

L'effet sur les testicules par les injections a donné lieu à de nombreuses interprétations et discussions.

Déjà, en 1932, MOORE et PRICE ont montré que l'administration d'un extrait androgène des testicules de taureau aux rats immaturés exerce un effet inhibiteur sur les testicules. Un effet analogue a été obtenu par ces auteurs avec de l'androstérone cristallisée, la testostérone et le propionate de testostérone.

De même chez les oiseaux, BULLIARD et RAVINA obtiennent par les injections d'hormone mâle une diminution considérable du testicule, en plus d'une dégénérescence de la lignée séminale.

Par contre, WALSH et Mc CULLAGH démontrent en 1933 que les extraits androgènes de l'urine maintiennent la spermatogénèse chez les rats hypophysectomisés, fait confirmé par NELSON et GALLAGHER.

D'autres auteurs notent le grave retard et le dommage causé aux testicules des jeunes mâles normaux

provoqués par l'administration de ces produits: diminution visible des testicules, réduction de la dimension des tubules, fonte des cellules dans la lumière tubulaire et retard dans le développement de la spermatogénèse complète. SAINTON, SIMONNET et PETRESCO rapportent des constatations similaires.

Cependant, LACASSAGNE et RAYNAUD étudiant les effets du propionate de testostérone chez la souris mâle, constatent que le testicule n'est pas affecté par les injections de cette hormone. La spermatogénèse se poursuit normalement, les glandes accessoires sont en état de sécrétion active. En même temps, ils constatent que les autres glandes à sécrétion interne, telles que la thyroïde et les surrénales, conservent un aspect normal, tandis que l'hypophyse contient de nombreuses cellules acidophiles bien colorables.

Etant donné ces résultats divergents et comme il n'a rien été publié sur les conséquences éloignées de ce mode de traitement sur les testicules, GREEN et BURRILL ont repris ces recherches pour étudier l'effet possible de ce traitement précoce sur la fonction testiculaire ultérieure de l'adulte.

Ces auteurs confirment que l'administration quotidienne de petites doses de propionate de testostérone, 0,1 mg. par jour, pendant 20 jours, cause un arrêt de croissance du testicule chez les jeunes rats. Mais, que

7 à 10 mois après le traitement, les testicules se révèlent normaux et qu'on ne trouve aucune différence entre les animaux traités et les animaux témoins, en ce qui concerne le poids des testicules, la motilité du sperme, la fertilité, les vésicules séminales et le volume de la prostate.

SAULNIER étudie l'effet des injections des esters de testostérone au niveau de l'antéhypophyse. Il constate que ces substances empêchent la production des modifications histologiques post-castrales et agissent sur certaines fonctions à déterminisme hypophysaires.

Enfin, KOCHAKIAN étudie le métabolisme des protéines et le métabolisme énergétique chez les chiens castrés soumis à des androgènes urinaires, puis à un androgène synthétique, l'androsténédione. Dans les deux cas, il observe une rétention azotée et aucun effet sur le métabolisme énergétique. Ultérieurement, il se sert de testostérone et d'acétate de testostérone. Il ne constate aucun effet marqué sur le métabolisme de base pouvant indiquer que ces substances soient des agents calorigènes. Par contre, il relève un effet marqué sur le métabolisme protéinique. Ces résultats confirment ses premiers essais avec les extraits urinaires et l'androsténédione.

Quelle est la tolérance présentée aux hormones mâles données à hautes doses par les divers animaux

de laboratoire ? KOCHAKIAN a cherché à résoudre cette question. Jusqu'à présent, contrairement aux oestrogènes à hautes doses, les androgènes ne se sont pas révélés toxiques ou donnant lieu à des altérations pathologiques chez l'animal intact. Par contre, chez le rat surrénalectomisé, les androgènes montrent des propriétés toxiques en ce qui concerne la survie et l'involution du thymus.

Chez la souris, KOCHAKIAN trouve que le propionate de testostérone à des doses quotidiennes de 0,4 mg. et de 0,20 milligrammes ne provoque pas la mort, malgré ces doses énormes, mais seulement une diminution du poids de l'animal. Il remarque en outre que ce produit à doses élevées donne lieu à une chute nette et considérable des poils chez la souris mâle.

De cet aperçu physiologique nous pouvons tirer la conclusion que l'hormone mâle a une action nette sur le développement du tractus génital des animaux mâles castrés ou impubères ; que le propionate de testostérone est actuellement le plus actif des androgènes, et que ces constatations justifient son emploi dans certains états cliniques.

ACTION DE L'HORMONE MALE CHEZ LE GARÇON IMPUBERE AVEC HYPOPLASIE GENITALE

Avec la découverte de la testostérone et de ses esters, le traitement des garçons impubères atteints d'hypoplasie génitale (syndrome adiposo-génital, ectopie testiculaire, retard de croissance, etc.) s'est enrichi d'un nouveau moyen thérapeutique très actif.

A côté des résultats indiscutables, on a noté des échecs et des incidents. Cette inconstance des résultats serait en rapport avec divers facteurs, tels que dosage excessif ou insuffisant, un traitement trop court ou trop prolongé, l'âge du sujet et aussi sa constitution. Notamment l'incertitude d'une posologie encore imparfaitement mise au point contribue à la variabilité des résultats obtenus : doses plus ou moins fortes, fréquence des injections, durée des périodes de repos intercalaires entre les séries d'injections.

Certains considèrent l'hormone mâle chez le garçon jeune, comme un médicament nocif, par la crainte plus ou moins justifiée d'apparition de caractères so-

matiques et psychiques d'un sujet adulte. C'est ainsi que NOBECOURT discutant le cas d'un enfant ainsi traité, s'élève à l'emploi de l'hormone mâle chez un garçon de 8 ans et demi ou 9 ans, chez qui cette médication avait provoqué l'apparition de poils dans la région pubienne avec modification de caractère ; de doux, ce garçon est devenu violent et coléreux. GRENET s'associe aux remarques de NOBECOURT. Les deux observations de KUNSTADER, que nous rapportons ici, semblent affirmer ces craintes, tout au moins dans certains cas.

Observation N° 1 de KUNSTADER.

I. S..., âgé de 11 ans 1/2. A l'âge de 10 ans 1/2, la taille était de 1 m. 265 et son poids de 28 kg. Il était au-dessous de la taille normale et ses organes génitaux étaient petits. L'examen physique se révéla normal. Les radiogrammes indiquaient une selle turcique normale et un développement épiphysaire normal pour l'âge du sujet. Les analyses du sang et le métabolisme de base étaient dans les limites normales. Entre 10 ans 1/2 et 11 ans 1/2, il reçut plusieurs séries d'injections de l'hormone de croissance de la pituitaire antérieure, du lobe pituitaire antérieur desséché et de l'extrait thyroïdien par la voie buccale. A 11 ans 1/2, sa taille était de 134 cm. 3 et son poids de 32 kilos, soit un gain d'environ 8 cm. de taille et de 4 kilos de poids. Il n'y avait pas d'augmentation remarquable dans les dimensions des organes

génitaux externes. La prostate et les vésicules séminales n'étaient pas augmentées de volume. A partir de 11 ans 1/2, il reçut des injections d'une substance androgène par la voie intra-musculaire, deux fois par semaine (oreton, propionate de testostérone de SCHERING). Il reçut un total de 21 injections de 5 mmgr. chaque. Au moment où il reçut sa dixième injection, sa voix devint plus grave, apparition de poils pubiens, les organes génitaux deviennent plus grands et il éprouve de fréquentes érections. On le soumet à une période de repos de six semaines et puis onze nouvelles injections. A l'âge de 12 ans et trois mois, approximativement 9 mois après sa première injection et 4 mois et demi après sa dernière injection, ses poils pubiens étaient devenus abondants et les organes génitaux avaient augmenté d'une manière excessive. Le pénis était considérablement hypertrophié. Les érections étaient fréquentes, et des émissions séminales se produisaient une à deux fois par semaine. La prostate et les vésicules séminales avaient augmenté de volume. Présence de pilosité axillaire, sur la face et la lèvre supérieure. Sa taille était de 141 cm. et son poids de 49 kilos, soit un gain de 6 cm. 7 pour la taille et de 17 kilos pour le poids, en 9 mois. Son développement musculaire était amélioré. Des radiogrammes des membres ne révélaient aucune soudure prématurée des épiphyses.

OBSERVATION N° 2 DE KUNSTADTER.

E. P..., âgé de 10 ans 8 mois. A l'âge de 10 ans, ce malade avait reçu un total de 2.700 unités rat de l'extrait du lobe antérieur de l'hypophyse pour une cryptorchidie

bilatérale. Les testicules descendirent, mais au cours des huit mois suivants, les organes génitaux restèrent non développés. A 10 ans et 8 mois, il était obèse, avec un dépôt excessif de graisse sur l'abdomen et sur les cuisses. Sa taille était de 1 m. 40 et son poids de 58 kg. 05. Les organes génitaux étaient insuffisamment développés. La prostate était petite et molle, et les vésicules séminales étaient infantiles. Sa voix était douce, son habitus féminin et il n'y avait aucune pilosité pubienne ou axillaire. On lui donne du propionate de testostérone, 5 mmg. deux fois par semaine, ce qui forme un total de 28 injections, avec une période de repos de 2 mois et demi à la suite de la dix-huitième injection. Aprè sa dix-huitième injection, son pénis, son scrotum et ses testicules ont considérablement augmenté ; présence de poils sur le pubis et il présente de fréquentes érections. Au moment où la seconde série de dix injections fut terminée, à 11 ans et deux mois, approximativement 6 mois après que la première injection avait été donnée, ses organes génitaux étaient devenus plus grands, les poils du pubis étaient devenus abondants et il y avait présence de poils à l'aiselle. Les érections étaient fréquentes. La prostate et les vésicules séminales s'étaient développées considérablement. A deux reprises, il eut des émissions séminales, sa voix est devenue plus grave, et il commençait à s'intéresser aux filles. Il n'y avait pas de modification dans la répartition de son tissu adipeux. Sa taille était de 1 m. 525, son poids de 60 kilos environ. Les radiogrammes de ses membres indiquaient un développement épiphysaire normal.

Discutant ses deux cas, KUNSTADTER affirme que la substance androgène en tant que productrice d'une puberté prématurée constitue un médicament dangereux, tout au moins pour les enfants. Il est vrai que tous les sujets ne réagissent pas d'une manière analogue à une hormone : la quantité de l'hormone qui peut causer une stimulation excessive chez un individu, peut avoir peu ou pas d'effet chez un autre. N'importe comment, ce produit doit être utilisé avec précaution.

La quantité d'hormone administrée à ces deux garçons peut être considérée comme petite. Dans le premier cas, le sujet n'avait reçu que 21 injections au cours d'une période de 16 semaines et demi, avec un intervalle de repos de 6 semaines après la dixième injection. Dans le deuxième cas, il y eut 28 injections de 5 mgr. au cours d'une période de six mois, avec un intervalle de repos de 2 mois et demi après la dix-huitième injection. On peut se poser la question, écrit KUNSTADTER, quelle est la part qui a été jouée dans le premier cas par l'extrait pituitaire de croissance et le lobe pituitaire antérieur desséché administré auparavant et la part jouée par l'extrait d'urine de femme enceinte administré au second malade. Cependant, il est peu probable que la quantité du principe gonadotrope qui aurait pu être présenté dans les deux pre-

mières préparations, ou la dose relativement faible d'antuitrine administrée au second sujet (2700 unités rat) aient pu constituer des facteurs importants dans la production de la puberté prématurée. Etant donné l'action inhibitrice exercée sur l'hypophyse et par suite une action nocive sur les gonades, il faut se montrer prudent dans l'administration de l'hormone mâle.

Analysons successivement les diverses actions exercées par l'hormone mâle sur le garçon impubère.

a) *Développement de la verge.*

C'est sur la verge que l'action de l'hormone mâle se manifeste avec le plus d'intensité.

Rappelons d'abord les dimensions de la verge, en longueur et en circonférence, présentées par les enfants normaux suivant l'âge.

Age	Longueur	Circonférence
7 ans	5 cm.	4 cm. 6
8 ans	5 cm. 3	4 cm. 8
9 ans	5 cm. 4	5 cm.
10 ans	5 cm. 4	5 cm. 2
11 ans	5 cm. 5	5 cm. 4
12 ans	6 cm. 2	6 cm.
13 ans	6 cm. 5	6 cm.
14 ans	7 cm.	6 cm.
15 ans	9 cm. 5	8 cm. 5

Chez l'enfant présentant une hypoplasie génitale, la verge est très petits, mince, invaginée dans les plis de la région pubienne. Soumis à l'hormonothérapie, on observe un développement rapide de la verge en longueur et en diamètre avec évagination des plis du pubis. MORICARD et BIZE font remarquer que l'effet du développement pénien est d'autant plus marqué qu'il s'agit d'enfants plus anormaux et en général adiposogénitaux.

Sur dix garçons ainsi traités, MORICARD et BIZE ont pu faire passer la longueur du pénis de 5 à 9 cm. et la circonférence de 6,2 à 9 cm. au moyen de l'injection de 720 milligrammes d'acétate de testostérone. Ils notèrent une augmentation de la longueur de la verge de 1 cm. après un mois de traitement, en employant 150 mg. d'acétate de testostérone ; après 6 mois, ils relèvent un allongement de 2 cm. et une augmentation de 3 cm. de circonférence, après 330 mg. d'hormone. LESNE, LAUNAY et ROGE arrivent à des résultats à peu près identiques : ils obtiennent une augmentation de 3 à 5 cm. de longueur et de 2 à 3 cm. de la circonférence. RAOUL, qui rapporte les observations de HIRTZ, portant sur 10 enfants, âgés entre 9 et 14 ans, soumis au propionate de testostérone (90 à 240 mg.) pendant une durée de un mois à six mois et demi, relève un allongement en moyenne de 2 cm. 85 (entre 2 et 4 cm.).

Le *prépuce* s'associe d'une manière inconstante à ce développement. Certains auteurs, tels que LESNE, LAUNAY et ROGE dans trois cas, RAOUL dans trois autres cas, ont vu disparaître par les mêmes processus le remplissage de prépuce dans des phimosis assez serrés, qui eux-mêmes finissent par s'atténuer et disparaître, après deux ou trois séries de traitement.

La plupart des auteurs ont constaté, en outre, que parfois la *veine dorsale de la verge*, invisible jusqu'alors dès après la première injection devient apparente. On note l'augmentation de son calibre ; elle devient volumineuse et plus flexueuse (MORICARD et BIZE, LESNE, LAUNAY et ROGE).

b) *Action sur le scrotum.*

Chez l'enfant hypogénital, avec retard du développement, les bourses sont peu différenciées, mal étoffées, peu saillantes ; chez les sujets avec ectopie testiculaire, elles sont plates et non apparentes, caractérisées par quelques plis et par le raphé médian. RAOUL mentionne qu'avec le propionate de testostérone, le scrotum s'individualise très rapidement, avant l'augmentation de la verge. La saillie du scrotum s'accroît rapidement, les plis deviennent plus visibles, du tissu cellulo-adipeux envahit l'organe.

c) *Action sur le testicule.*

L'action de l'hormone mâle sur le testicule est discutée. Pour certains, comme MORICARD et BIZE, il n'y aurait aucune action nette sur le volume du testicule, parfois même une diminution, comme ils ont pu le voir dans leurs dix cas, traités par l'acétate et le propionate de testostérone.

D'autres auteurs, au contraire, aux doses thérapeutiques, observent une certaine augmentation du volume testiculaire. Sur 14 enfants traités par LFSNE et ses collaborateurs, à la dose moyenne de 100 mg. en 10 injections, on trouve une augmentation de 3 à 5 mm. de diamètre vertical. A la palpation, le testicule se montrait plus résistant avec sa sensibilité spéciale à la pression.

L'observation de LAROCHE et BOMPARD est très instructive à cet égard : il s'agissait d'un cas d'infantilisme hypophysaire de 17 ans, verge très petite, testicules du volume d'une noisette avec absence complète de poils pubiens et axillaires; voix élevée. Il avait été déjà traité sans succès par des extraits gonadotropes. On le soumet au propionate de testostérone jusqu'à une dose totale de 180 mg. Après quelques mois, ce malade infantile avait acquis la morphologie et le psychisme d'un jeune homme de son âge : *ses testicules*

avaient triplé de volume, atteignant un volume sensiblement normal.

Dans les deux cas rapportés par KUNSTADTER, on avait également noté un accroissement important du volume des testicules ; de même, dans deux cas sur quatre d'eunuchoïdisme, publiés par KENYON. Sur les dix jeunes garçons traités par HIRTZ et présentant de l'hypogénitalisme, les testicules étaient très petits ; chez quatre de ces garçons, il existait une ectopie uni ou bilatérale. Ils ont reçu 90 à 240 mg. de propionate de testostérone. Revus quelques mois après, on constate une augmentation du volume des testicules, allant chez trois d'entre eux jusqu'à la normale.

d) *Action sur l'ectopie testiculaire.*

Là également, les opinions sont divergentes, mais la plupart des auteurs sont d'avis que l'hormone mâle apporte une médication adjuvante dans le traitement pré ou post-opératoire de ces états. Alors que MORICARD dans leur cas d'ectopie testiculaire incomplète, soumis à une dose totale de 496 mg. d'acétate de testostérone n'observent aucune modification de la migration testiculaire. LESNE, LAUNAY et ROGE l'observent dans trois cas sur huit, grâce à vingt injections de 10 mgr. de propionate de testostérone. C'est HAMILTON qui apporte le plus grand nombre de cas d'ectopie testiculaire traités par cette médication. En colla-

boration avec HUBERT, il a traité 42 sujets cryptorchides par des doses de 5 à 20 mgr. de propionate de testostérone. 3 à 7 fois par semaine. Dans ces cas, il s'agissait de rétention spasmodique (pseudo-cryptorchidie), de cryptorchidie vraie, uni ou bilatérale. Chez huit sujets on constatait en outre des troubles endocriniens et six autres des anomalies endocriniennes familiales. Le traitement le plus prolongé comportait cinq mois.

Dans la discussion de ce traitement, ces auteurs considèrent huit cas de cryptorchidie bilatérale et neuf cas d'unilatérale. Dans deux cas, ils obtinrent une descente bilatérale totale, partielle dans deux autres cas. Les cas n'ayant pas réagi furent opérés et dans chacun de ces cas, on trouva des adhérences ou d'autres obstacles mécaniques s'opposant à la descente des testicules.

Enfin, parmi d'autres auteurs, nous relèverons les quatre cas d'ectopie testiculaire cités par RAOUL dans sa thèse, dont nous rapportons ci-dessous les deux premières observations. Il est à remarquer que trois de ces enfants présentaient une ectopie bilatérale, que chacun d'entre eux avait reçu de l'hormone gonadotrope, sans aucun résultat. A la suite du traitement par le propionate de testostérone, il se produisit une descente dans le scrotum avec augmentation du volume des testicules.

OBSERVATION N° 1 de HIRTZ (in thèse RAOUL).

Roger L..., 9 ans. Présente une ectopie testiculaire bilatérale. En outre, nervosisme assez accusé, agitation, difficulté de concentration intellectuelle.

Antécédents: varicelle. Oreillons à 5 ans.

Examen: maigreur générale ; taille 1 m. 24, poids 23 kilos. Le testicule droit est perceptible à l'orifice superficiel du canal inguinal ; le gauche, difficilement perceptible à l'orifice profond du canal, est du volume d'un petit haricot. La verge est longue de 3 cm. Le scrotum est dessiné à la racine de la verge, mais ne présente aucun relief. Frilosité.

L'enfant a reçu, six mois auparavant, dix-huit injections d'hormone gonadotrope à effet A, sans amélioration aucune. On lui fait cinq injections de propionate de testostérone à 5 mgr. chacune, une tous les deux jours. Après repos de quinze jours, la verge s'est allongée de 4 mm., le scrotum commence à se plisser. Le testicule droit sort du canal, le gauche n'a pas bougé. Poids : 23 kg. 750 ; taille : 1 m. 255.

On lui fait une deuxième série de cinq injections de 5 mgr. de propionate de testostérone tous les deux jours. Quinze jours après cette série, la verge mesure 4 cm. 5. Les testicules ont doublé de volume, le droit est en plein scrotum ; le gauche s'est engagé dans le canal inguinal. Poids: 24 kg. 400 ; taille : 1 m. 275. L'état général est excellent. Le nervosisme qui s'était exaspéré au début de la deuxième série a nettement diminué. De plus, l'enfant est capable d'efforts intellectuels plus soutenus.

On fait une dernière série de propionate : trois injections de 5 mgr. par semaine pendant trois semaines. On revoit le malade deux mois plus tard : l'état général est excellent ; la verge mesure 5 cm. 5 de longueur. Le scrotum est nettement individualisé et contient en place normale le testicule droit. Le testicule gauche est perceptible à l'orifice superficiel du canal. Taille 1 m. 29 ; poids 26 kilos.

L'enfant est revu six mois plus tard ; la verge n'a pas augmenté, les testicules ont légèrement augmenté de volume ; le testicule gauche est maintenant à siège scrotal. On a noté au cours de la troisième série, deux fois au réveil, une érection de quelques minutes. Le psychisme de l'enfant s'est amélioré, et il travaille normalement à présent.

Dose totale reçue : 95 mgr. Durée du traitement : 71 jours.

OBSERVATION N° 2 de HIRTZ (in thèse RAOUL).

Raymond L..., 9 ans. Retard du développement génital, enbonpoint, incapacité de fixer longtemps son attention. Ectopie testiculaire gauche.

Antécédents : rougeole à 4 ans et demi. Oreillons à 8 ans.

Examen : verge très petite (long. 3 cm., diam. 5 mm.). Scrotum peu développé, contenant un testicule droit normal. Le gauche est perceptible à l'extrémité profonde du canal. De plus, enbonpoint des régions péri-ombilicale, hypogastrique, iliaques et fémorales supérieures. Adipo-

sité des seins. Frilosité. Taille : 1 m. 342. Poids : 31 kg. 350.

L'enfant a reçu des extraits hypophysaires et 36 injections d'hormone gonadotrope dans les mois précédents, sans résultat. On prescrit alors deux injections de 10 mgr. de propionate par semaine, pendant trois semaines. Quinze jours après cette série, l'état général n'a pas changé. Taille : 1 m. 38. Poids : 35 kg.

On prescrit une deuxième série d'injections identique à la première.

L'enfant n'est revu que quatre mois plus tard ; il fixe beaucoup mieux son attention, sa scolarité est satisfaisante, son état général excellent. L'enfant a considérablement grandi: taille 1 m. 43, poids : 38 kg. 600. Les dimensions de la verge ont doublé (long. 5 cm., diam. 1 cm.). Le testicule gauche a augmenté de volume mais n'est pas descendu.

On fait huit nouvelles injections de 10 mgr. chacune, 3 par semaine.

Trois mois plus tard, état général excellent, travail satisfaisant. Taille : 1 m. 45. Poids : 40 kg. 800. La verge atteint 6 cm. de long et 18 mm. de diamètre (les diamètres ont toujours été mesurés à la racine de la verge). Le testicule droit grossit ainsi que le gauche, qui descend dans le canal.

Après trois mois sans traitement, le poids n'a pas changé, la taille a augmenté (1 m. 48), la verge a 2 cm. 5 de largeur. Le testicule droit est de volume normal, le gauche est descendu dans les bourses.

Lembonpoint spécial que l'enfant présentait au début a disparu. Deux mois plus tard, l'état général est toujours parfait, la scolarité est excellente. La verge n'a pas augmenté de longueur, mais a un peu gagné en largeur (2 cm. 8). Le testicule droit est normal. Le volume du gauche atteint les trois quarts de celui du droit.

Poids : 48 kg. 800. Taille : 1 m. 49.

Dose totale reçue : 200 mgr. Durée du traitement : 196 jours.

Il est à remarquer que les parents de cet enfant présentent une taille très au-dessus de la normale.

RAOUL attire l'attention sur le fait qu'à l'examen de ces deux enfants, après la fin du traitement, on ne nota ni pousse de poils pubiens et axillaires, ni mue de la voix, ni éveil de la libido.

e) *Action sur le système pileux.*

L'action de l'hormone mâle chez l'enfant impubère donne des résultats variables concernant l'apparition des poils pubiens. Si certains auteurs l'ont constaté, d'autres pas. Mais en général, les injections des esters de testostérone favorisent l'apparition et l'augmentation des poils pubiens. Il est à remarquer que l'apparition et la pousse des poils sexuels sont d'autant plus nettes et importantes que l'âge de l'enfant se rapproche davantage de l'époque pubertaire. Quand cette

pousse se produit chez de jeunes enfants, avec la cessation du traitement, on assiste à la disparition de ces poils. C'est ce qui se passe dans les deux cas de MORICARD. Dans les autres cas, l'âge de l'enfant était plus avancé, comme dans ceux rapportés par NAILLAT (11, 12 et 13 ans) après une deuxième série de 200 mgr. d'acétate ou de propionate, par HIRTZ où l'âge des garçons était de 13 ans et demi et 14 ans et demi.

f) *Poids et taille.*

Chez presque tous les sujets soumis à l'hormone mâle, les auteurs ont noté une augmentation de poids, de la taille et de l'envergure au cours du traitement. Par contre, réexaminés à la fin du traitement, chez les obèses on constate une diminution de poids excédant en général l'augmentation constatée en cours de traitement. C'est ainsi, écrit NAILLAT, chez un garçon adiposo-génital, le poids de départ était de 50 kg. 50 ; il est monté à 53 kg. ; après traitement, le poids est redescendu. Après un repos de trois mois, son poids n'était plus qu'à 48 kg. 300, bien qu'il ait grandi de 6 cm. 5 depuis le début du traitement (LESNE).

Cette augmentation de poids est relevée aussi par MORICARD chez ses dix malades en association avec une augmentation de la taille, qu'il interprète plutôt comme un développement général de l'organisme. Pour

HIRTZ et RAOUL, les sujets les plus adipeux font des pertes de 4 kg. 5, alors que les enfants insuffisamment développés gagnaient du poids. La taille croît plus rapidement que le poids, dans des proportions inhabituelles. En même temps, l'envergure augmente, sans que toutefois le rapport envergure-taille se modifie. BIZE et MORICARD notent en outre dans leurs huit cas sur onze traités par l'hormone mâle, une augmentation de la circonférence du pouce de 2 à 4 mm. en l'espace de deux mois.

En résumé, sous l'effet des esters de testostérone, il y a tendance à un équilibre harmonieux entre le poids et la taille ; un poids trop faible est remonté, tandis qu'un embonpoint exagéré, mais d'une manière plus inconstante, diminue soit directement par action sur lui, soit en agissant indirectement par un accroissement statural supérieur au gain pondéral (RAOUL). Il existe une sorte d'action régulatrice entre ces deux facteurs.

g) *Action sur le syndrome adiposo-génital.*

Pour NOBECOURT, GRENET et d'autres, on se servirait abusivement du terme adiposo-génital. C'est ainsi qu'un enfant avant la puberté présente un testicule petit ; il commence à grossir seulement à partir de 12 à 13 ans. Le syndrome adiposo-génital serait d'une ra-

reté relative. D'autre part, NOBECOURT remarque que, sans aucune thérapeutique, chez ces enfants adipeux, la puberté peut s'installer spontanément, plus tardivement, en donnant lieu à des sujets élancés, proportionnés et tout à fait normaux. BIZE applique le terme d'adiposo-génital, dans son sens strict, c'est-à-dire à un syndrome caractérisé par : 1° l'adiposité; 2° l'hypoplasie génitale. Il réserve le terme de maladie de BABINSKI-FROLICH à ce syndrome s'accompagnant d'une tumeur hypophysaire. Les observations recueillies par BIZE et désignées comme syndrome adiposo-génital ne présentaient aucune anomalie pouvant laisser une lésion hypophysaire.

Nous avons vu précédemment que l'hormone mâle provoquait un accroissement sensible de la taille ; dans le cas d'adipose, elle donne lieu, en outre, à une modification de la répartition du pannicule adipeux qui devient moins localisé. LESNE, d'après ses cas, décrit les modifications observées :

- a) disparition de la graisse mammaire,
- b) effacement et amaigrissement des hanches,
- c) disparition de l'adipose sus-pubienne et sous-ombilicale,
- d) amaigrissement du visage.

BIZE a noté dans certains de ses cas, que les mains et les doigts devenaient plus charnus. Cet auteur

affirme en outre que dans les cas où il y a un hypofonctionnement de l'hypophyse, l'hormone mâle utilisée ne donne pas de résultats très satisfaisants, à moins que les malades n'aient été traités antérieurement par une médication hypophysaire. Dans ce cas, son action se montrerait aussi efficace que dans les cas de garçons présentant uniquement l'hypoplasie génitale. Dans les huit cas communiqués par LESNE, il s'agissait d'obésité par hypofonctionnement génital sans qu'on ait observé des symptômes de troubles hypophysaires.

Deux observations de ROGE, que nous rapportons plus loin et qui furent traitées par de l'acétate de testostérone, indiquent clairement l'action sur l'obésité de cette médication.

OBSERVATION N° 1 de ROGE (in thèse NAILLAT).

Mar... Jacques, 11 ans et demi.

Mère décédée tuberculeuse. Père bien portant. Rougeole à 3 ans. Otite.

L'enfant est amené pour un retard de développement des organes génitaux qui inquiète les parents. La verge est demeurée minuscule et présente un phimosis serré. Les testicules présentent le volume d'une lentille. L'enfant est très gros (ventre et hanches), il travaille mal, est indifférent, endormi. Le métabolisme basal est sensiblement normal : 8 %.

Poids : 46 kg. 500. Taille : 1 m. 45.

Première série de vingt injections de 20 milligrammes d'acétate de testostérone.

La verge est très notablement augmentée de volume. (L'enfant a signalé des érections, événement nouveau, car il s'est enquis auprès de ses parents de sa signification). Les testicules sont légèrement plus gros.

Poids : 48 kg. 300 (+ 1 kg. 800). Taille : 1 m. 45.

Deuxième série de 20 mg. d'acétate, après un repos d'un mois.

Le pénis a largement atteint son volume normal. Les testicules également. Le phimosis a disparu. Apparition de poils pubiens.

Poids : 47 kg. 100. Taille : 1 m. 475 (+ 2 cm. 5).

Pas de changement notable de l'état intellectuel.

Au total : les résultats souhaités au point de vue génital sont obtenus : verge, testicules normaux ; poils pubiens abondants.

Comme la première série avait déjà montré des résultats importants, comme des érections assez fréquentes étaient apparues, on a suspendu le traitement pendant un mois. Cet arrêt a permis de constater la persistance des modifications obtenues. De plus, ici comme dans les autres observations, l'augmentation de poids qu'avait provoquée la première série a été suivie d'une diminution importante (2 kg. 300 en un mois). La deuxième série a complété les résultats de la première, faite à une dose moindre, elle n'a entraîné cette fois aucune érection.

L'enfant a été revu trois mois après.

La poussée de croissance a persisté, il a maintenant 1 m. 50, son poids est de 47 kilos.

Les organes génitaux sont maintenant tout à fait normaux pour cet âge.

Il n'y a pas eu de modifications très importantes du psychisme.

L'enfant est un peu plus éveillé, mais il ne travaille pas sensiblement mieux.

OBSERVATION N° 3 de ROGE (in thèse de NAILLAT).

Pas... René, 12 ans. Parents bien portants. Rougeole à 6 ans. Coqueluche à 7 ans. L'enfant, jusque-là tout à fait normal, a grossi depuis 1 an : 6 kg. en deux mois l'été dernier. Il est adipeux et son corps présente un aspect féminin, tendance à la gynécomastie, gros ventre rond, hanches larges. La verge est minuscule, les testicules très petits non complètement descendus ; ils ont tendance à remonter facilement, lors de la station couchée notamment. Par ailleurs, enfant très intelligent et travailleur.

Poids : 39 kg. 300. Taille : 1 m. 38.

Première série de dix injections de 10 mg. de propionate. On ne constate aucun résultat net. Poids: 39 kg. 200. Taille : 1 m. 38.

Deuxième série de dix injections de 10 mgr. de propionate. Apparition de poils pubiens. Verge augmentée de volume. Testicules également plus gros. Poids: 39 kg. 800 (+ 600). Taille : 1 m. 385 (+ 1/2 cm.).

Troisième série de dix injections de 10 mg. de propionate. La verge a doublé de volume (au moins!). Les testicules plus gros sont maintenant au fond des bourses. Les poils pubiens sont fournis. Une ombre de moustache est apparue. L'aspect de l'enfant s'est transformé, la graisse pré-mammaire a disparu. Le ventre est infiniment moins gros. Les hanches plus minces. Poids : 40 kg. 200 (+ 400). Taille : 1 m. 40 (+ 1 cm. 5). Au total : on constate après trente injections de propionate, soit 0,30 en un mois, une augmentation de poids de 0 kg. 900. Un accroissement de la taille de 2 cm. La disparition de l'obésité et du type féminin. Un accroissement très net des organes génitaux externes. Verge, testicules qui sont abaissés, en situation normale. L'apparition de poils pubiens et d'une ombre de moustache. Une exubérance de force qui se traduit par une agitation intense, un état d'excitation verbale, etc...

h) *Action sur la voix.*

La plupart des auteurs notent une modification sur la voix consécutive au traitement hormonal, chez des garçons relativement âgés, vers 14 ans, mais rarement chez les sujets plus jeunes. En général, on note la mue de la voix chez les sujets arrivés à l'âge de la puberté.

j) *Action sur les glandes mammaires.*

L'effet des injections des esters de testostérone se

montre inconstant. MORICARD et BIZE ont observé dans quelques cas les modifications suivantes: une pigmentation de l'aréole mammaire et l'apparition de tubercules de MONTGOMERY dans un cas ; une évagination des mamelons invaginés avec développement des seins à type féminin dans un autre cas ; dans plusieurs cas, une érectilité mamelonnaire.

k) *Action sur le psychisme.*

Cette action a particulièrement attiré l'attention de nombreux pédiatres, et une thèse récente de BEN-NOUM résume les modifications psychiques dues aux injections de propionate de testostérone chez le garçon impubère. Nous y ferons de larges emprunts. Reprenant la classification de BIZE et MORICARD:

1° comportement physique,

2° comportement psychique,

3° comportement social et

4° comportement sexuel;

pour chacune de ces rubriques, nous pouvons relever les faits suivants:

1. *Comportement physique:*

On peut y distinguer l'*activité spontanée*, se caractérisant par une augmentation du besoin de mouve-

ment, parfois une véritable agitation, de la turbulence qui persistent pendant toute la durée du traitement et qui cessent en général avec lui. D'autres, comme RAOUL, voient la disparition de l'apathie et de la torpeur de l'enfant sans qu'il survienne de l'agitation.

La *sensation de force musculaire* qui semble augmentée est relevée par la plupart des auteurs. MORICARD et BIZE l'ont déterminée au manomètre. Par contre, BENNOUN n'a pas remarqué chez ses quinze enfants, une modification notable. Mais, en général, le garçon paraît plus vigoureux, moins fatigable.

Le comportement, en ce qui concerne le *sommeil*, est très variable ; tantôt, on ne note aucune modification, tantôt le sommeil est augmenté, tantôt agité.

L'*appétit*, dans la plupart des cas, paraît augmenté.

2. *Comportement intellectuel :*

Tous les auteurs sont d'accord pour admettre un réveil très net de l'apathie psychique, que les parents constatent eux-mêmes, de même que le maître à l'école, par l'amélioration de la scolarité. La curiosité, l'attention, sont plus marquées. HIRTY constate particulièrement l'esprit d'initiative. Toutes ces améliorations se maintiennent après la fin du traitement.

3. *Comportement social :*

Le besoin d'affirmation de soi serait pour BIZE et

MORICARD une des premières constatations. L'enfant supporterait mal la contrainte, la timidité disparaît, la combativité est augmentée.

4. *Comportement sexuel:*

Sur ce point, il existe une grande divergence d'opinions.

Pour certains auteurs, il surviendrait précocement et intensément l'instinct sexuel (KUNSTADTER, VEST et HOWARD, HAMILTON). Pour d'autres, il serait exceptionnel (LESNE, LANAY et ROGE, MORICARD et BIZE, HITZ, BENNOUN). Sur trente-quatre sujets traités, HITZ a constaté chez un enfant de 9 ans, à deux reprises et pendant quelques minutes à peine, au réveil. BENNOUN a observé chez un enfant de 4 ans avec énurésie, pendant quelques jours une érection permanente de la verge.

En dehors des deux cas de KUNSTADTER de puberté précoce, on peut mentionner les deux cas de libido survenu chez deux garçons impubères de VEST et HOWARD et les cinq garçons avec des érections fréquentes, allant jusqu'au priapisme de HAMILTON. Mais en général, on peut affirmer que ces manifestations sont des plus rares.

Si on veut résumer les modifications psychiques provoquées avec ce mode de traitement, on peut admettre avec BENNOUN qu'elles consistent en :

— l'apparition de l'impression de force, l'augmentation de la curiosité intellectuelle et surtout le besoin de sevrage et la plus grande tendance à défendre ses intérêts. Par contre, les modifications de la sexualité génitale ont été presque nulles.

A titre de démonstration, parmi de nombreux cas, nous pouvons rapporter l'observation 4 de HIRTZ.

OBSERVATION 4 de HIRTZ (in thèse RAOUL).

Max M..., 11 ans et demi. Retard du développement génital et obésité toujours du même type. Depuis un an, mauvaise scolarité, apathie intellectuelle.

Antécédents : rougeole; ictère catarrhal à 8 ans ; coqueluche et oreillons à 9 ans.

Examen : les testicules sont en place, mais très petits ; la verge est comme invaginée dans les téguments et a 3 cm. de long.

On prescrit dix injections de propionate à 5 mgr. que l'on fait en deux séries de cinq injections, une tous les deux jours, séparées par un repos de dix jours. La taille est alors de 1 m. 56, le poids de 63 kilos.

Deux mois plus tard, l'amélioration psychique est nette (depuis la deuxième série, la scolarité est allée s'améliorant). La verge mesure 3 cm. 5. Les testicules sont sans changement. Taille : 1 m. 584. Poids : 63 kilos.

Nouvelle série de propionate : huit injections de 10 mgr., une tous les deux jours ; on y adjoint des prescriptions diététiques simples : ni pain, ni farineux. Deux

mois plus tard, la scolarité est excellente, sans fatigue intellectuelle aucune. La verge mesure 5 cm. 5. Les testicules ont augmenté de volume. La taille est sans changement. le poids est passé à 59 kg. 500. Repos d'un mois, puis nouvelle série de huit injections de 10 mgr. L'enfant est revu trois mois après : l'amélioration psychique est conservée, la verge s'est allongée et atteint 6 cm. 5; les testicules continuent à grossir. Taille: 1 m. 60. Poids: 58 kg. 500.

Dose totale reçue : 210 mgr. Durée du traitement : 192 jours.

ACTION DE L'HORMONE MALE APRES LA PUBERTE

Il est difficile de fixer l'âge de la puberté. Normalement, la puberté se produit entre 11 et 13 ans, parfois plus tardivement jusqu'à 17 ans. Inversement, cette puberté peut se présenter avant 11 ans et même on peut observer une puberté spontanée à 19 ans. HOWARD et VEST ont observé un développement considérable de la pilosité chez de nombreux sujets même après 25 ans et ils ont également noté chez certains d'entre eux atteints d'hypogonadisme non traités, une voix devenant spontanément plus grave, une croissance de la barbe et d'autres caractères masculins, entre 20 et 30 ans. Tout ceci indique, comme le faisait supposer NOBECOURT, en parlant de puberté tardive spontanée, combien il faut avoir l'esprit critique dans l'appréciation des résultats consécutifs au traitement.

Les résultats observés chez les adultes se confondent en grande partie avec ceux obtenus chez les garçons impubères. Cependant, certains des effets des hormones sont propres à l'âge adulte et contrairement

au jeune garçon sont désirables. Reproduisons d'après l'étude de HOWARD et VEST portant sur l'adulte avec hypogénitalisme, les constatations que ces auteurs ont faites.

Les effets observés par l'action du propionate de testostérone dans l'hypogonadisme peuvent se manifester en premier lieu par des *érections* qui sont considérablement augmentées, parfois dès le *second jour* du traitement. Au cours des 4 à 8 premières semaines les érections peuvent devenir si persistantes et si fermes, surtout le matin, qu'elles en deviennent douloureuses. Souvent, elles se produisent dans la journée. Après cette période de temps, il se produit une diminution ou une normalisation de ces érections douloureuses. Chez ces malades, il se développe la puissance virile, souvent pour la première fois de leur vie. Dans tous les cas où une éjaculation ne s'était jamais produite, celle-ci survient après le traitement. Il en est de même des émissions nocturnes. Chez certains de ces sujets, cette éjaculation s'accompagnait d'orgasme.

Le *scrotum* devient plus volumineux ; sa peau plus rugueuse, plus foncée, plus pleine.

Certains malades, écrivent HOWARD et VEST, resentaient une certaine tension peu après le début du traitement à la région inguinale, au périnée et à la partie inférieure de l'abdomen ; ces sensations dispa-

raissaient peu après les premières semaines de traitement.

Le pénis présente une augmentation rapide de toutes ses dimensions dans la plupart des cas. Cette augmentation dépend apparemment du développement du pénis antérieur au début de l'hypogonadisme.

La courbe de croissance du pénis débute habituellement vers la seconde semaine du traitement; la croissance la plus rapide se produisant au cours des quatre premiers mois, pour s'arrêter ensuite progressivement. La croissance du pénis par ce traitement hormonal imite la croissance du pénis de l'adolescence normale.

La *prostate* et les *vésicules séminales* sont stimulées à une croissance considérable. Dans la plupart des cas, la prostate peut atteindre le développement d'une prostate adulte avec la même consistance ; dans d'autres cas, les lobes latéraux de la prostate sont moins épais et paraissent plus mous. Cet accroissement se produit déjà dès les premières injections.

Il semblerait que la croissance des vésicules soit plus rapide que celle de la prostate et que la grandeur finale des vésicules serait légèrement plus marquée que celle de la prostate.

Par le massage de la prostate, on a pu étudier la *sécrétion prostatique*. Alors qu'avant le traitement elle

était nulle ou très faible, après elle devenait analogue à celle d'un adulte normal.

Aucune diminution des *testicules* ne fut observée par HOWARD et VEST, mais plutôt une légère augmentation avec une consistance tantôt plus ferme, tantôt plus molle.

Sous l'effet du traitement, chez les eunuchoïdes, on notait une augmentation immédiate du *poids* du corps. Parfois, le poids acquis au cours du premier mois du traitement était reperdu consécutivement. Dans d'autres cas, il ne se produisait aucune augmentation de poids, chez certains même une diminution.

La *voix* le plus souvent enfantine, de tonalité élevée, devenait plus grave après le traitement ; au plus tôt deux semaines après le début du traitement, au plus tard trois mois après le début.

Dans certains cas, on observe des sensations objectives et subjectives du côté de la *glande mammaire*. Ce sont des sensations douloureuses et des picotements dans un ou les deux seins accompagnés par une hypersensibilité des mamelons au contact des vêtements. A la palpation, on peut constater des zones fermes, irrégulières sous les aréoles. Ces sensations disparaissent après les premiers jours de traitement.

Chez tous les sujets traités, on note une croissance du *système pileux* en rapport avec la quantité des poils

présents avant le traitement. Le maximum de croissance s'observe aux régions pubienne, scrotale et périnéale.

Les poils pubiens peuvent servir de réactif sensible d'une thérapeutique efficace, quand il se montre un accroissement rapide et vigoureux, suivant le type masculin. Après le pubis, la croissance la plus active se révèle à l'aisselle, puis aux jambes, aux cuisses et en dernier aux bras. Dans deux cas, HOWARD et VEST ont constaté une croissance marquée d'une barbe raide, alors qu'auparavant, il ne s'agissait que d'un duvet sur les joues et les lèvres supérieures.

Avant le traitement, le *tissu cutané* qui présentait une texture fine, ridée (surtout autour des yeux et aux coins de la bouche), pâteuse, prend un aspect de peau saine, plus jeune et un meilleur teint. Sécrétion plus active des glandes sébacées à la fin du premier mois de traitement. HOWARD et VEST ont remarqué dans 50 % de leurs cas l'apparition d'une *acné*, pendant un temps plus ou moins variable, à un degré modéré.

Sur l'état général et le *psychisme*, chez certains sujets, il survient un supplément de force et d'énergie avec un accroissement de la force musculaire. Dans chaque cas, on trouve une amélioration extraordinaire de l'état psychique. Les sujets deviennent optimistes et plus vifs, tous désireux de continuer leur traitement.

Chez les sujets avec hypoplasie génitale, à l'examen radiologique, les os paraissent avoir un certain retard d'*ossification* par rapport au squelette des sujets normaux de même âge.

Sous l'effet du traitement, continué pendant un an, HOWARD et VEST ont observé chez un garçon de 3 ans et demi, une ossification très avancée, d'après la constatation des points d'ossification. Cet enfant, revu à l'âge de 5 ans et demi, présentait une ossification correspondant à celle d'un enfant ayant l'âge de 10 ans.

Des observations similaires ont été faites par WEBSTER, sur une série de patients juvéniles.

Jusqu'en mai 1938, Mc CULLAGH et Mc GURL n'avaient pas observé dans un cas d'eunuchoïdisme un développement épiphysaire dépassant l'accroissement normal au cours du traitement par l'hormone mâle. Mais depuis, leur opinion s'est modifiée.

Mc CULLAGH et Mc GURL ont pu constater que de grosses doses de propionate de testostérone peuvent provoquer l'union épiphysaire à un taux plus rapide que normalement.

Dans un premier cas, les doses de propionate variant de 15 mgr. à 60 mgr. par semaine pendant quinze mois ne provoquèrent aucun progrès sensible de l'âge épiphysaire, par contre des doses consécutives de 105 milligrammes ou plus par semaine ont donné lieu à un

accroissement de deux ans de l'âge épiphysaire au cours d'une période de huit mois.

Dans un deuxième cas, il y avait présence d'une union épiphysaire extrêmement lente qui, en six ans, chez un eunuchoïde correspondit à une union épiphysaire de 20-21 ans.

Dans un troisième cas, l'âge épiphysaire progressait très peu au cours de dix mois, quoiqu'on ait donné du propionate de testostérone pendant approximativement six mois de ce temps. Ensuite, au cours de sept mois de traitement, en employant 75 mgr. de propionate de testostérone hebdomadairement, il y eut un progrès d'environ un an dans le développement épiphysaire.

Dans le quatrième cas, on constate une avance encore plus marquée, l'âge osseux correspondant à 17 ans, alors que le sujet était âgé de 34 ans, en avril 1938. La continuation de 60 mgr. par semaine de propionate de testostérone donna lieu à une progression de 3 ans de l'âge osseux en l'espace des neufs mois suivants.

Les effets sur le *métabolisme* sous l'influence du propionate de testostérone, ont été particulièrement étudiés par KENYON et ses collaborateurs. Ceux-ci ont constaté que :

— Les injections intra-musculaires de 25 mgr. de

propionate des testostérone ont provoqué une réduction de l'excrétion urinaire de l'azote, de sodium, de potassium et de chlore, en même temps qu'une augmentation de poids, due en grande partie à l'eau retenue en association avec les sels et les protéines. Il se produit une réduction considérable de l'excrétion urinaire du Ph minéral accompagné par celle des autres constituants. Au cours de la guérison, le chlore et l'eau se perdent rapidement, alors que l'azote accumulé se trouve retenu en grande partie pendant des semaines.

Les concentrations en urée et en azote uréique du sang sont nettement abaissées par un pareil traitement, tandis que la concentration en hémoglobine, en protéines plasmatiques, en sodium, en chlore et en potassium sériques n'est pas affectée. Celle du Ph minéral sérique présentait une réduction douteuse. Il existe une réduction de l'excrétion des électrolytes urinaires chez les eunuchoïdes, sans qu'elle soit associée à des modifications importantes de l'ammoniaque urinaire, du pH, du bicarbonate ou de la concentration de l'acide titrable.

L'excrétion de la créatine chez l'hypoplasique génital, intensifiée par l'ingestion de la créatine, est nettement réduite par l'androgène et augmente pendant la guérison.

Le métabolisme de base, le quotient respiratoire à

jeûn, le pouls et la pression artérielle ne sont pas visiblement affectés par le propionate de testostérone. Le taux du M. B. de l'eunuchoïde se trouve probablement légèrement augmenté, tandis que le pouls et la pression restent non modifiés.

La quantité de protéine retenue n'est pas responsable de l'augmentation de la masse des tissus génitaux ; elle représente le dépôt d'un matériel nouveau quelque part dans le corps. Ce fait, ainsi que la réduction de l'excrétion urinaire du pH, du K minéral et de la créatine, indiquent une influence somatotrope des androgènes et fournit l'explication de la croissance inhabituelle de la puberté précoce.

Mc CULLAGH et Mc GUNN constatent et confirment en partie les résultats de KENYON sur ces effets métaboliques.

Pour eux la démonstration d'une augmentation du taux de la maturité épiphysaire au delà de la normale doit servir de signal d'alarme à ceux qui seraient tentés de se servir de grosses doses de ce produit chez les sujets impubères, et ceci suggère fortement que le nanisme puisse être causé par des doses excessives données à des sujets n'ayant pas atteint leur stature normale. Toute substance qui est capable de stimuler les testicules à produire des quantités plus considérables

d'androgènes peut produire le même effet (Mc CULLAGH et Mc GUNN).

La chute relativement prononcée dans la production du sperme total dans les cas examinés par ces auteurs, à la suite de ce traitement, indique la précaution qu'on doit prendre dans l'emploi de ce produit, si on veut conserver la fertilité du sujet, qui pourrait être compromise avec un traitement trop prolongé.

En résumé:

Dans les cas d'hypogonadisme chez les sujets mâles, il a été observé presque universellement que, sous l'effet de l'hormono-thérapie mâle il se produisait une augmentation du pénis et du scrotum, un accroissement des poils pubiens, une augmentation de la fréquence et de l'intensité des érections et une augmentation de la libido. EIDELSBURG et ORNSTEIN tentent de résoudre des questions qui se posent aux malades eux-mêmes, à leur famille et aux médecins:

a) Que réserve l'avenir ?

b) Est-ce que le même effet se continuera ou déclinerait ? ou peut-être ?

c) Le malade, finalement, sera capable de s'abstenir de cette thérapeutique ?

d) Est-ce que la dose immédiate doit-elle être continuée, augmentée ou diminuée ?

e) Est-ce que l'emploi continu affectera d'autres glandes telle que la pituitaire, et créera d'autres problèmes ?

f) Quelles modifications peut-on espérer de son usage longtemps prolongé, et qui n'auraient pas été observées pendant de courtes périodes de temps ?

Avec ces problèmes et ces questions à l'esprit, EIDELSBURG et ORNSTEIN rapportent quelques cas démonstratifs.

OBSERVATION 1 de EIDELSBURG et d'ORNSTEIN.

M. F..., vint pour la première fois se faire consulter en 1935, à l'âge de 26 ans. Rien de particulier dans ses antécédents sinon des oreillons à l'âge de 10 ans, sans pouvoir préciser s'il y avait eu ou non une orchite.

Jusqu'à l'âge de 13 ans, il se considère comme un garçon parfaitement normal. Il était élané, très actif, alerte et athlétique. C'est à l'école qu'il s'aperçut, à ce moment, que tandis que ses camarades développaient des caractéristiques secondaires sexuelles, il restait inchangé. A cause de ces déficiences, il fut taquiné et ridiculisé et comme résultat, il tenta ingénument de garder son secret. Mais il commença à grossir considérablement et ses seins devinrent volumineux et pendants. Cet état le tourmenta tant qu'il songeait à se suicider.

A son admission, il se plaignait particulièrement d'avoir des organes génitaux infantiles, d'une absence

complète de désir sexuel, de libido et d'érections, d'obésité, de seins volumineux et pendants, d'une voix aiguë, d'une absence complète de poils faciaux et axillaires et de très rares poils publiens, de manières, de mouvements et de maintien féminins, d'une timidité excessive.

A son premier examen physique, on trouve un adulte de taille élevée, obèse (97 kgs), avec une voix pointue, une face imberbe, seulement un léger poil pubien, aucun poil axillaire, un pénis infantile, ainsi que les testicules et le scrotum, et de volumineux seins. Sa pression artérielle était de 15,5/7,5. Ses mensurations étaient les suivantes : taille de 72 pouces 1/2. Le métabolisme de 10 % au-dessus de la normale. La courbe de tolérance pour le sucre était la suivante : glycémie de 123 mgr. avant le glucose; une heure après l'administration de glucose 1,75 mgr. par kilog. de poids du corps) 219 et 134 mgr. au bout de deux heures. La radio du crâne montrait une selle turcique de 50 % plus petite que la normale moyenne. Les champs visuels n'indiquaient aucune anomalie, sauf un léger rétrécissement pour la vision colorée. Ceci ne fut pas interprété comme ayant une signification pathologique. Les résultats de l'analyse des urines, de la numération sanguine et de la chimie sanguine se révélèrent normaux. Wassermann négatif.

Les auteurs admirent qu'il s'agissait d'une dysfonction pluriglandulaire avec hypogonadisme et de l'eunuchoidisme en tant que problème principal. La courbe glycémique et celle de la pression sanguine étaient inhabituelles pour un hypopituitarisme antérieur. Il n'y avait aucune indication d'une affection surrénale.

Le traitement consista en premier lieu en injections de substances gonadotropes de 100 injections de follutène (SQUIBB), et d'antuitrine (PARKE, DAVIS et C^o) à des doses 200 unités rats données 3 fois par semaine. Ce malade fut placé à un régime calchique bas. Au bout d'un an, il montra très peu de modifications légères ; il avait perdu environ 14 kilos et il y eut une très légère augmentation des poils axillaires et pubiens. On décida alors de pratiquer une mastectomie bilatérale pour des raisons esthétiques et pour soulager son angoisse mentale créée par la présence de seins volumineux. Cette opération fut pratiquée avec succès, mais les problèmes principaux restaient les mêmes et en peu de mois il regagna son poids primitif. Il n'y avait eu aucun signe indiquant un changement du côté de ses organes génitaux ou de son appétit sexuel.

Le 1^{er} octobre 1937, on commence un traitement avec du propionate de testostérone ; 15 injections de 1 mgr. tous les deux jours. Il n'y eut aucune réaction. Puis on injecta 25 milligrammes tous les deux jours. En l'espace de deux semaines, il se produisit une réponse dramatique. Le pénis et le scrotum se mirent à s'accroître rapidement, puis à se congestionner ; il se présenta de nombreuses érections, fréquentes, et le frottement des vêtements provoqua de l'onanisme avec un orgasme net. Peu après une éjaculation de quelques gouttes d'un matériel albumineux clair, celui-ci s'élevant ensuite jusqu'aux environs de 2 à 3 cc. Les développements pileux, pubien et axillaire progressèrent, les rides scrotales devinrent évidentes et il apparut une certaine

pilosité de la face. La voix, graduellement, prit un timbre plus grave, la pomme d'Adam devint proéminente et ses caractéristiques féminines ainsi que son maintien disparurent. Il fut remis à un dosage de 25 mgr. deux fois par semaine, et puis à 10 mgr. deux fois par semaine. Rapidement, il devint évident que les gains précédemment acquis étaient en voie de disparition. Il fut remis de nouveau à 25 mgr. tous les trois jours.

Actuellement, il présente un aspect et une voix tout à fait masculins ; à plusieurs reprises, dans un mois, il se rase ; les érections se produisent fréquemment, le pénis est de 4 pouces en érection et de 3 pouces $1/2$ de circonférence (primitivement, il était impossible d'obtenir une mensuration quelconque à cause de sa structure ratatinée et molle). Le scrotum est d'aspect adulte, les testicules sont gros et plus fermes. Il a pris une assurance plus grande, il a perdu de sa timidité et sa libido a considérablement augmenté.

En résumé, dans ce cas, la réponse au propionate de testostérone s'est montrée nette, continue et dramatique. A plusieurs reprises, le malade fut sevré de ce produit pendant une semaine ou deux. En cinq jours commençait une régression et il s'établissait une inversion apparente. Une fois, au bout de deux semaines, il semblait avoir perdu la moitié de ses gains. Ce qui frappait en même temps que ses gains physiques et objectifs, c'était les modifications subjectives et psychiques ; il est maintenant nettement « masculin ». Il a reçu environ 2.000 milligrammes en tout et il semble que la dose d'entretien minima soit d'environ 50 à 60 mgr. par semaine. Il

s'injecte lui-même régulièrement depuis les huit derniers mois sans aucune difficulté ou complication.

L'examen de son éjaculation du dernier mois a révélé quelques corps prostatiques et quelques spermatozoïdes immaturés non mobiles.

OBSERVATION N° 2 de EIDELSBURG et d'ORNSTEIN.

R. R..., fut admis, en 1931, à l'âge de 16 ans. Rien se particulier dans ses antécédents familiaux. Il a eu de la varicelle, de la diphtérie et de la chorée au cours de sa première et de sa seconde enfance, sans qu'il en resta de séquelles. Il avait présenté des testicules ectopiques et des hernies inguinales congénitales. A l'âge de 8 ans, on fit une opération pour la réfection de ses hernies et tenter de repousser les testicules dans le scrotum et de les fixer là. Du côté gauche, on trouva un petit testicule, mais aucun tissu testiculaire net du côté droit. Les plaies opératoires s'éliminèrent et quelques mois après une seconde intervention fut jugée nécessaire. A l'âge de 10 ou 11 ans, on observa qu'il se « mit à grandir rapidement ». A 14 ans, il subit une appendicectomie. Sa croissance continua; il constata que la forme de son corps avait pris un contour nettement féminin et que ses bras et ses jambes devinrent excessivement longs. Sa voix était devenue élevée. Ses organes génitaux restaient petits et atrophies: il semblait alors qu'il n'y avait qu'une légère trace de tissu scrotal. Aucune pilosité faciale, pratiquement pas de poils pubiens ou axillaires. Pas de désirs sexuels, ni d'érections, pas même la moindre tendance. Il était plu-

tôt abattu, ayant des idées « noires » et des pensées de suicide.

Son examen physique, à 16 ans, indiquait un jeune homme de taille élevée, bien développé des hanches, à type féminin proéminent, des bras et des cuisses disproportionnellement longs. Son poids était de 66 kilos. Sa taille de 1 m. 71 et son envergure de 1 m. 71. Les résultats de l'examen de la tête, du cou, du cœur et des poumons étaient négatifs. L'abdomen ne révélait aucune anomalie. Le scrotum était négligeable, mince, petit et ne contenant rien. Nulle part on ne put palper des testicules. Le pénis était long de 7 cm. 5 et d'un diamètre inférieur à celui d'un crayon. Il y avait un peu de poils pubiens. Le maintien, l'aspect, la forme, la voix, etc., étaient ceux d'une femme.

Sa pression artérielle était de 12/7. Le métabolisme basal de — 20. La courbe de tolérance pour le sucre se montrait normale ou légèrement augmentée. Rien d'anormal dans les urines ou dans le sang. Wassermann négatif. A la radio du crâne, on trouve une selle turcique relativement petite (environ 80 % de la normale). Les champs visuels étaient normaux.

Le traitement, en 1931 et 1937, consista (alors qu'il était âgé de 22 ans) en extrait thyroïdien de 3 à 6 grains tous les jours, mais son métabolisme basal se maintenait entre — 10 et — 20 %. Il reçut également de nombreuses séries d'injections de substances gonadotropes et d'extrait du lobe antérieur de l'hypophyse. Au cours de cette période, 1931-1937, le pénis augmenta de près de 4 cm. ; des érections occasionnelles commencèrent à apparaître,

ainsi qu'un peu de poils pubiens ainsi que quelques essais de masturbation. Il continuait à grandir, sa taille étant devenue de 1 m. 84. Au cours de 1937, il était mentalement très frappé de son état. Il devint déprimé, désespéré de ses échecs sexuels, de ne pouvoir se marier, il pleurait fréquemment.

En novembre 1937, on administra du propionate de testostérone, à raison de 10 mgr. tous les trois jours. En l'espace d'environ trois semaines, des modifications nettes et dramatiques commencèrent à se manifester. Le pénis augmenta de 6 cm. en état d'érection, et les érections se produisirent très fréquemment. La dose fut élevée à 25 mgr., trois fois par semaine. Immédiatement, nouvelle croissance du pénis et du tissu scrotal. Les érections devinrent plus fréquentes et il survint un libido très marqué. La masturbation donnait lieu à un orgasme et à une éjaculation. La croissance des poils, pubiens et axillaires, sur les bras et la face progressa. Il commença à se raser une fois par mois.

Il continue les injections lui-même ; 25 mgr. tous les deux, trois ou quatre jours. Il commence à devenir énergique et se lance dans le milieu des affaires. Actuellement, son pénis mesure 7 cm. 5 au repos et flaccide, et presque 12 cm. 5 en érection, avec une circonférence d'environ 10 cm. L'éjaculation est maintenant de 2 cc. (pas de spermatozoïdes). Sa voix est profonde, son maintien et ses mouvements sont nettement masculins. Il a reçu un total d'environ 2.600 mgr. de propionate de testostérone jusqu'ici. Le coït est pratiqué régulièrement et d'une manière satisfaisante.

Discutant leur cas, les auteurs considèrent qu'ils ont eu affaire à un enfant apparemment normal mais qui avait eu une ectopie testiculaire. L'élimination des testicules consécutivement à l'opération produisit un castrat et il se développa en un eunuque typique. Le traitement par des substances gonadotropes fut institué, avec l'espoir si quelque tissu testiculaire était présent, aussi bien que tout autre tissu génital, il pourrait réagir à cette médication. Il y eut une certaine réponse. Cependant en dépit de celle-ci, il restait beaucoup à compléter. La testostérone continua à améliorer son état mental et physique, jusqu'au moment où son appétit sexuel devint normal et son pénis acquit la taille normale. Il s'injectait lui-même sans difficulté et régulièrement sa dose, qui était de 50 à 75 mg. par semaine. Il n'y eut aucun incident ou symptômes défavorables et l'omission des injections était suivie 5 à 7 jours après par une diminution des érections et un rapetissement de la verge. Il est heureux, content, plein d'espoir, a suivi l'éducation d'un collègue et est entré dans les affaires. Il envisage de se marier et les auteurs ont expliqué à sa fiancée qu'il était déficient en testostérone d'une manière analogue qu'un diabétique l'était en insuline.

OBSERVATION N° 3 DE EIDELSBURG ET D'ORNSTEIN

H... W..., vint à l'âge de 21 ans, au mois de Mars 1937, avec l'histoire suivante. A l'âge de 3 ans, il avait eu une otite moyenne et une pneumonie. Entre 5 et 6 ans, rougeole et varicelle. Il paraissait normal, quoique plus petit que la moyenne, jusqu'à l'âge de 13 ans, où l'on observa que, génitalement, il ne s'était pas développé en proportion avec son âge et que ses testicules étaient ectopiques. Cette absence de développement génital devint plus manifeste à 14 et 15 ans et on conseilla une opération pour fixer les testicules dans le scrotum. Ceci fut fait à 16 ans, en 1932. L'opération ne réussit que partiellement, car les testicules se fixèrent à l'extrémité supérieure du scrotum. En 1935, alors qu'il avait 19 ans, il donnait l'apparence d'un garçon de 13 à 14 ans comme taille, stature, apparence, expression faciale et développement sexuel. Entre juin 1936 et mars 1937, il reçut des injections de substances gonadotropes, une à deux fois par semaine, mais son amélioration était très légère. Quand il se présenta, en mars 1937, à l'âge de 21 ans, il se plaignait : de ne pas grandir depuis les dernières années (sa taille était de 1 m. 59); absence complète des poils du visage, de l'aisselle, du corps et des membres; les poils pubiens étaient très rares, courts et immaturés; les organes génitaux extrêmement petits (environ 4 cm. de longueur au maximum); les érections se produisent rarement; absence complète de libido; faciès puéril ainsi que les manières; voix haute d'un enfant. Il a terminé l'école supérieure, a eu 2 ans 1/2 de collège et 1 an 1/2

d'enseignement technique; mais à cause de sa taille, de son aspect et son maniérisme, il a été incapable d'accomplir quoi que ce soit, ou d'obtenir un emploi d'adulte.

L'examen physique confirme les troubles décrits. On pout estimer son âge à 14-15 ans. Aucune trace de pilosité au visage ou sur le corps, sauf quelques rares au pubis. Le pénis, le scrotum et les testicules sont très petits et presque infantiles. Les testicules se trouvaient à la partie supérieure du scrotum et longs d'environ 1 cm. 25 à 2 cm. Son poids était de 49 kg. 500 et avait été de 54 kg. l'année précédente. L'épreuve de tolérance du sucre, une courbe aplatie (90, 96, 90 mg. de sucre pour 100 cc. de sang). Le métabolisme de base était de — 14 %. La selle turcique était un peu plus petite que la normale. La tension artérielle était de 10/6,5. La taille de 1 m. 59, l'envergure de 156 cm.

Il reçut 30 injections de follutéine (500 unités chaque fois) et 30 injections (SQUIBB) d'un extrait alcalin du lobe antérieur de la pituitaire (2 cc.) au cours de 10 semaines. Puis, il reçut 30 injections de l'hormone de croissance (AYERST, Mc. KENNA et HARRISON) de 2 cc. chaque et 30 injections de A. P. L. (AYERST, Mc KENNA et HARRISON) de 100 unités chaque. A ce moment, sa taille fut de 1 m. 61 et on observa quelques poils supplémentaires pubiens et axillaires. Il y avait cependant une légère croissance des organes génitaux. Il reçut alors 30 injections d'une préparation contenant l'hormone de croissance, de l'hormone adrénotrope et de la prolactine, un cc. à chaque injection et 30 injections du facteur sexuel de la pituitaire antérieure (facteur de maturité de AYERST,

Mc KENNA et HARRISSON), 2 cc. à chaque injection. Ces 180 injections ont été données pendant environ 30 semaines. Il est évident qu'il se produisit une certaine amélioration. En novembre 1937, on commence des injections de propionate de testostérone, 20 mg. trois fois par semaine. En 3 semaines, les modifications furent frappantes et continuèrent à se développer. En mai 1938, ses érections étaient nombreuses et à plusieurs reprises il en résulta des épisodes de priapisme. Le pénis, les testicules et le scrotum avaient augmenté; le pénis en érection étaient complètement descendus dans le scrotum et d'environ 4 cm. de long. Les rides scrotales étaient bien marquées et bien formées. Les poils axillaires et pubiens étaient devenus abondants. La voix était devenue celle d'un adulte à timbre grave. La pomme d'Adam était proéminente. La barbe commence à apparaître. La masturbation, qui au début ne provoquait aucun orgasme, la produisait maintenant avec 2 à 4 cc. de sperme (plusieurs spermatozoïdes immaturés furent observés en juin 1938). Le maintien et le comportement devinrent de nature beaucoup plus adulte. En juillet, il commence à pratiquer le coït (et en 3 jours, il eut des rapports à 4 reprises avec des résultats satisfaisants). En juillet, il reçut 10 mg. seulement à 4 reprises et en août il ne reçut aucun propionate de testostérone, sans qu'il se manifesta une récession quelconque ou une diminution dans le degré de la libido ou dans les érections. Sa taille est actuellement de 1 m. 63.

Dans ce cas, EIDELSBURG et ORNSTEIN avaient fait

le diagnostic d'un syndrome modifié de Lorain-Levi d'hypopituitarisme. Quand le malade fut vu pour la première fois par les auteurs, il avait été déjà opéré pour ectopie testiculaire et avait déjà subi un certain traitement (substances gonadotropes). L'emploi continu des hormones de croissance et des substances gonadotropes produisirent une certaine légère amélioration nouvelle, mais les résultats marqués et les plus frappants furent obtenus par l'emploi de propionate de testostérone. Il reçut en tout 2.100 mg. En Juillet, il reçut très peu de propionate de testostérone et en août aucun, mais la régression attendue ne se manifesta pas. Les auteurs croient qu'il est difficilement admissible qu'il n'aura plus besoin d'un traitement ultérieur, cependant si l'état de ses fonctions pituitaires et testiculaires ont été améliorées, il n'est pas exclu qu'elles puissent continuer à s'améliorer sans traitement.

D'après leur expérience, ils ont le sentiment que suivant les nécessités, on devra reprendre le traitement de nouveau quand et si il est indiqué.

Depuis la publication de leur observation, le malade reprit son traitement (50 à 75 mg. par semaine) car il est convaincu qu'il se sent à tous égards bien mieux quand il se trouve sous l'influence du traitement. Actuellement, il a reçu en tout 2.800 mg.

OBSERVATION N° 4 DE EIDELSBURG ET D'ORNSTEIN

O... R... fut vu pour la première fois à l'âge de 24 ans en décembre 1933. Rien de particulier dans les antécédents familiaux. Dans les antécédents personnels, rougeole, varicelle et pneumonie au cours de la première enfance. A 17 ans, il a terminé ses études d'école supérieure et a travaillé depuis comme employé. Il affirme que, depuis son enfance lui et ses parents avaient constaté que ses organes génitaux étaient petits et infantiles et ne s'étaient jamais développés. Les médecins consultés avaient conseillé de « laisser faire la nature », et qu'un traitement serait sans valeur. Il se plaint de faits suivants : organes génitaux petits, absence d'un scrotum réel, absence de poils faciaux et axillaires et de très rares poils pubiens; absence complète de libido ou d'érection et d'une voix aiguë.

L'examen physique révèle un adulte mâle paraissant plus jeune que son âge de 24 ans. Pas de poils au visage, sur le corps ou à l'aisselle, très peu de poils au pubis. Le pénis long de 2 cm. est infantile. Les épreuves de tolérance pour le sucre furent les suivantes : 86, 92, 90 mg. pour 100 cc. de sang. A la radio, la selle turcique se montre très petite (le tiers de la normale). Son poids est de 49 kg. environ.

De janvier 1934 à octobre 1935, il reçut des injections de follutéine (500 unités) et un extrait pituitaire alcalin (SQUIBB) à raison de 2 cc., 3 fois par semaine, qui n'amènent que très peu de changements. D'octobre 1935 à

octobre 1936, il reçoit 1 à 2 cc. du facteur de maturité (AYERST, Mc KENNA et HARRISON) et 100 unités d'extrait du lobe antérieur de la pituitaire, chacun d'eux trois fois par semaine. On constate une nouvelle amélioration très légère dans la croissance pileuse (axillaire et pubienne). Parfois se produisent des érections; le pénis passe de 2 cm. 5 à 4 cm. environ. Aucune autre modification évidente. En octobre 1936, on commence les injections de propionate de testostérone. Au début, il reçut tous les deux jours 2,5 mg., puis 5 mg. Il se manifeste certains changements en l'espace de six semaines. Découragé par l'échec, tout traitement fut arrêté jusqu'en octobre 1937, puis fut repris à raison de 25 mg. à intervalle d'un jour. En 2 à 3 semaines, des changements remarquables se produisent. La verge devient longue de 7 cm. et de 5 cm. de circonférence en érection. La libido augmente et la sensation de force et de bien-être se manifeste. Son poids passe rapidement de 49 kilos à 59 kilos. Il devient plus mâle, agressif et alerte. Cependant, en Mai 1936, il ralentit ses injections et puis les cesse. Graduellement, tout le bénéfice acquis commence à disparaître. En août, il revient et demande à reprendre le traitement et de nouveau il obtient les résultats désirés.

Le malade de cette observation présentait indubitablement un infantilisme dû à une déficience pituitaire antérieure. Toute thérapeutique antérieure à l'administration au propionate de testostérone donna de l'amélioration, mais fort peu. Par contre, celui-ci produisit des résultats frappants. Cependant, étant

donné l'âge de 29 ans, il semble que le moment optimum ne fut passé; le nombre d'années de déficience ne pouvait en être effacé et seulement une réponse partielle ne pouvait en résulter. En mai 1938, il était de nouveau découragé et ainsi omis le traitement, jusqu'au moment où il réalisa que l'amélioration obtenue entre octobre 1937 et mai 1938 était appréciable et avantageuse, non seulement au point de vue génital, mais en général, s'accompagnant de bien-être, de force, d'un meilleur état psychique et de joie de vivre. Il avait utilisé 1.800 mg. entre octobre 1937 et mai 1938, et au cours d'août 1938 il reprit son emploi, de nouveau avec un effet remarquable, le total étant actuellement de 2.700 mg.

A la suite de leurs observations, EIDELSBURG et ORNSTEIN constatent qu'ils n'ont observé aucun effet pathologique ou des incidents sérieux consécutifs à l'emploi du propionate de testostérone. A plusieurs reprises, ils ont noté que les érections devenaient trop nombreuses et que la libido était trop prononcée. Cependant, cet inconvénient disparaissait avec la diminution des doses ou des fréquences des injections. En résumé, ils observèrent une amélioration de l'état général et des forces. La réaction mentale et l'état psychique étaient excellents.

Répondant à leur propre questionnaire, placé au

début de leurs observations, ils admettent que la dose d'entretien chez de pareils malades doit être entre 50 et 75 mg. par semaine, parfois davantage, parfois moins.

Les cas les plus simples, tels que les castrats ou les eunuques, qui primitivement étaient plus ou moins normaux, réagissent mieux et plus rapidement à ce traitement que les autres cas, surtout si cette médication n'a pas été trop retardée après la manifestation de l'état pathologique.

Les cas atteints d'une lésion pituitaire, réagissent mieux jeunes que les malades plus âgés entre 20 et 30 ans.

Dans certaines cas, il semblerait que le traitement puisse être arrêté sans présenter de régression. D'habitude, il faut continuer le traitement, tout comme tout autre traitement endocrinien de substitution.

Pour Guy LAROCHE, chez les hypogénitaux, il doit exister des différences au point de vue de la durée des effets de l'hormone mâle suivant l'âge.

Ainsi, chez les adultes, les effets ne dureraient que trois semaines environ, quelles que soient les doses injectées. Cependant, il existe des exceptions, comme dans les deux cas qu'il rapporte. Il s'agissait de deux jeunes gens de 14 et 17 ans avec insuffisance génitale grave. Le traitement hormonal, écrit LAROCHE, qui

avait déterminé le développement somatique de la verge et des testicules et fait apparaître des érections, a pu être supprimé respectivement depuis neuf mois et un an, sans régression des résultats acquis.

Suivant lui, la testostérone, tout au moins chez les jeunes, exercerait une action excitatrice, sur la glande interstitielle, par l'intermédiaire de l'hypophyse. Action dépendant de la gravité des lésions glandulaires, des doses d'hormones injectées et de l'âge des sujets. D'où variabilité des résultats.

Pour DAY, il semblerait qu'il ne se produise pas une accumulation des hormones, même chez des sujets adultes mâles virils. Il fait remarquer à ce propos que des animaux reproducteurs saisonniers peuvent devenir des reproducteurs constants si on les soumet à des injections de testostérone.

POSOLOGIE

Le dosage varie suivant l'âge du sujet, de son état clinique et de l'hormone mâle employée. Il faut se rappeler que le propionate de testostérone est cinq fois plus actif que l'acétate qui a été employé par certains auteurs.

BENNOUN qui a eu à traiter des enfants très jeunes, certains d'entre eux n'avaient que 18 mois jusqu'à 13 ans, a utilisé au début des doses très faibles, de 1 et 2 mg. Puis, suivant l'âge de l'enfant, de sa résistance et de l'indication posée, il a établi un dosage entre 4 et 10 mg. par semaine en deux fois (propionate de testostérone), 10 à 15 injections.

LESNE utilise des doses plus fortes; il injecte de 2 à 10 mg. par jour sans inconvénients.

MORICARD, BIZE et SAULNIER, qui ont surtout utilisé dans leurs cas, de l'acétate de testostérone, emploient au total 200 à 500 mg., en général 10 à 25 mg. par injection, deux fois par semaine, pendant un mois ou davantage, avec des intervalles de 2 à 3 mois.

Chez l'adulte, HOWARD et VEST ont utilisé des injections sous-cutanées ou intra-musculaires de propio-

nate de testostérone dans l'huile de sésame. A part de rares exceptions, ils injectaient 25 mg., deux fois par semaine. Ce dosage fut établi arbitrairement. Des doses plus faibles, données suivant le même rythme, ont donné des réponses peu satisfaisantes. Ces auteurs obtinrent leurs meilleurs résultats avec la dose de 25 mg. et ils s'y maintiennent depuis.

KENYON, Mc. CULLAGH ont employé des doses encore plus élevées : injections quotidiennes ou presque quotidiennes de 25 mg., ils obtinrent des résultats identiques.

HOWARD et VEST considèrent que 50 mg. par semaine en deux doses, se montrent aussi efficaces que 150 à 175 mg. en doses fractionnées. On acquiert l'impression, écrivent ces auteurs, qu'avec ce mode de traitement, on a la dose relative efficace maxima. au delà de laquelle on n'obtiendrait rien de plus. Aussi, ils concluent que le niveau thérapeutique effectif auquel on doit se maintenir est de 40 ou 50 mg. par semaine pour l'adulte avec hypoplasie génitale. Ils remarquent que les sujets à insuffisance génitale semblent hypersensibilisés à l'hormone qui leur manque. Ceci expliquerait, la brève période d'hyperstimulation subjective éprouvée par ces malades quand on leur donne pour la première fois du propionate de testostérone.

A la suite des expériences de DEANSLEY et PARKES, qui obtenaient des effets remarquables en implantant des hormones cristallisées sous la peau des oiseaux, HOWARD et VEST, de même qu'EIDELSBÈRG et ORNSTEIN, ont tenté récemment cette voie d'introduction. Les travaux de THORN ayant démontré qu'en implantant des hormones il passe dans la circulation environ 3 mg. de l'hormone par jour, HOWARD et VEST se servirent de comprimés contenant de 100 à 800 mg. de testostérone, qu'ils implantèrent sous la peau. A l'heure actuelle, ils ont dix malades avec hypoplasie génitale soumis à ce traitement, qu'ils contrôlent par des examens périodiques de l'androstérone urinaire excrétée. Les comprimés sont enlevés et remplacés à des intervalles réguliers de manière à se rendre compte de la quantité libérée par unité de temps, la durée de leur effet. Ainsi, les auteurs espèrent pouvoir déterminer la fréquence suivant laquelle ces comprimés doivent être renouvelés. Aucun des malades traités n'a présenté jusqu'ici des effets hyperstimulants.

La voie buccale, jusqu'ici, n'a pas été employée; des essais actuellement sont en voie de réalisation, qui, cliniquement pourraient se montrer efficaces.

CONCLUSIONS

I. — Le traitement des hypogénitaux par l'hormone mâle constitue une médication efficace.

II. — L'estérification de la testostérone, hormone mâle du testicule, a considérablement augmenté son efficacité. Le propionate de testostérone constitue, à l'heure actuelle, le produit le plus efficace.

III. — *Expérimentalement*, l'hormone mâle, injectée sous forme d'acétate ou de propionate de testostérone, provoque le développement du pénis et des glandes annexes, des vésicules séminales et de la prostate. Le volume du testicule n'est pas modifié.

IV. — *Cliniquement*, chez l'enfant présentant de l'hypogénitalisme, un syndrome adiposo-génital, un retard de croissance, l'hormone mâle entraîne une poussée prépubertaire : accroissement du poids et de la taille, développement du pénis, parfois apparition des poils du pubis. En outre, on observe des modifications psychiques et intellectuelles, se manifestant par une plus grande activité, une attention et une curiosité plus éveillées, une affirmation plus grande de la personnalité, parfois un esprit plus combattif.

V. — Chez l'adulte avec hypoplasie génitale, sous l'effet de l'hormone mâle, on observe une augmentation considérable du pénis, du scrotum, des testicules, une croissance de la barbe, une répartition pileuse du corps suivant le type mâle, des modifications de la voix, des érections et des éjaculations de liquide séminal.

VI. — La posologie a été récemment précisée par notre Maître et Ami, le Professeur MARANON, qui conseille de ne jamais prescrire de doses exagérées d'hormone aux enfants. Il préconise des doses très modérés ne dépassant jamais 5 mmg., dose que l'on répétera de façon continue, sans heurts, afin de reproduire le mécanisme physiologique normal de toute sécrétion hormonale. En effet, les doses excessives peuvent engendrer des modifications de croissance et une dysharmonie morphologique virile, que l'on observera souvent sur les traits du visage .

Vu
Le Doyen :
BAUDOUIN

Vu
Le Président de la Thèse :
HARVIER

Vu et permis d'imprimer
Le Doyen de la Faculté des Sciences
Chargé des Fonctions
de Recteur de l'Académie de Paris
Ch. MAURAIN

BIBLIOGRAPHIE

- ANTONELLI (J.). — L'hormone mâle; ses indications thérapeutiques. (*Médecin*, Juillet 1938, t. 1938, pp. 566-577).
- AZERAD (E.). — L'hormone sexuelles mâle. (*Progrès médical*, 20 mars 1937, n° 12).
- L'hormone sexuelle mâle et ses applications thérapeutiques. (*Bull. Gén. Thérap.*, 1937, n° 4).
- L'hormone mâle et ses applications thérapeutiques. (*Rev. méd. franç.*, Février 1939, t. 20, pp. 109-118).
- BASTANI et ZYLBUSZAC. — Doses croissantes de propionate de testostérone sur l'appareil génital du rat mâle castré. (*C. R. Soc. Biol.*, 27 novembre 1937).
- BENNOUN (M.). — Des modifications psychiques provoquées par l'injection de propionate de testostérone chez le garçon impubère. (*Thèse Paris*, 1940, n° 477, 44 pp.).
- BICKEL (G.). — L'hormone génitale mâle et ses applications en thérapeutique. (*Rev. Méd. Suisse Rom.*, 25 Juin 1939, t. 59, pp. 449-254).
- BIRMINGHAM (G. de). — La testostérone, hormone dyna-

- mogénique. (*Jour. de méd. et chir. prat.*, 10 Mai 1939, pp. 251-254).
- BIZE. — Testostérone en thérapeutique pubertaire. (*Bull. Méd.*, Novembre 1937, t. 51, p. 803).
- BIZE (P.-R.) et MORICARD (R.). — Modifications psychiques provoquées par l'injection de testostérone chez les jeunes garçons. (*Bull. Soc. Pédiat.*, 19 Janvier 1937, n° 1, p. 38-48).
- BLERIoT. — Traitement de l'ectopsie testiculaire et de l'insuffisance des glandes génitales chez l'enfant par le propionate de testostérone. (*Concours Méd.*, 13 Mars 1938, n° 1).
- BRENEMAN (R.). — Activités comparées du propionate de testostérone et de benzoate de déhydro-androstérone dans la croissance de la crête du poussin. (*Endocrinology*, juil. 1937, t. 21, p. 44).
- L'hormone mâle et le rapport crête-testicule chez le poussin. (*Endocrinology*, Juil. 1937, t. 21, p. 503).
- BROUHA (L.). — Les hormones sexuelles. (Paris, 1938, J. Hermann, 384 pp.).
- CARIDROIT (F.). — Mesure de l'activité androgène. (*C. R. Soc. Biol.*, 13 Mai 1939, t. 131, n° 16, pp. 166-168).
- CASTILLO (B. de) et PINTO (A.). — Action de la testostérone sur l'appareil génital masculin. (*Rev. Soc. Argent. Biol.* Nov. 1937, t. 13, p. 426).
- GRAINICIANU (A.). — Hormone sexuelle mâle et indica-

tions de son application en clinique. (*Romania med.*, 15 Juin 1938, t. 15, pp. 175-177).

DANTCHAKOFF (V.). — Sur l'effet de l'hormone mâle chez un jeune cobaye traité depuis un stade embryonnaire. (*C. R. Soc. Biol.*, Avril 1938, pp. 1259-1261).

— L'hormone mâle à la base de l'édification du pénis et de ses malformations chez les mammifères. (*C. R. Soc. Biol.* Février 1938, pp. 674-676).

DAY (R.-V.). — Thérapeutique par l'hormone sexuelle mâle. (*Jour. of Urol.*, Février 1939, t. 41, pp. 210-219).

DEANESLY (R.) et PARKES (A.-S.). — Nouvelles expériences sur l'administration des hormones par l'implantation sous-cutanée de comprimés. (*Lancet*, 10 Sept. 1938, t. 2, pp. 606-608).

DISCHREIT (J.). — Action d'une préparation de l'hormone testiculaire l'Erugon, sur le testicule du rat juvénile. (*Klin. Wochschr.* 1939, t. XVIII, pp. 1493-1496).

DODDS (E.-C.). — Les propriétés des hormones sexuelles. Paris, 1938, J. Hermann, 1 vol., 92 pp.).

DORFMAN (I.), GREULICH (W.) et SOLOMON (I.). — Excrétion de substances androgènes et oestrogènes dans l'urine des enfants. (*Endocrinology*, Nov. 1937, t. 21, n° 11, p. 471).

DUNN (C.-W.). — Hormonothérapie par l'hormone mâle de la ménopause masculine et de l'hypogona-

disme. (*Delaware State Med. Jour.*, Mai 1939, t. 11, pp. 76-84).

EIDELSBURG (J.). — Hormone sexuelle mâle. (*Med. Clin. North Amer.* Sept. 1938, t. 22, pp. 1537-1544).

EIDELSBURG (J.) et ORNSTEIN (E.-A.). — Observations sur l'emploi continu de l'hormone sexuelle mâle pendant de longues périodes de temps. (*Endocrinology*, Janv. 1940, n° 1, t. XXVI, pp. 46-53).

EMMENS (C.-W.) et PARKES (A.-S.). — Effets de la voie d'administration sur les activités multiples de testostérone et du méthyl de testostérone dans les différentes espèces. (*Jour. Endocr.* 1939, t. 1, pp. 323-331).

Foss (G.-L.). — Applications cliniques de l'hormone sexuelle mâle (propionate de testostérone). (*Bristol Med. Chir. Jour.* 1938, t. 55, p. 23).

— Application par la voie buccale du méthyl de testostérone et sa simplification dans le traitement par les androgènes. (*Brit. Med. Jour.*, 1^{er} Juillet 1939, t. 2, pp. 11-12).

— Administration des androgènes en clinique; comparaison des diverses méthodes. (*Lancet*, 4 Mars 1939, t. 1, pp. 502-504).

— Absorption par la voie cutanée de l'hormone mâle; son application thérapeutique humaine. (*Lancet*, 3 déc. 1938, t. 2, pp. 1284-1287).

FRASCHINI (A.). — L'hormonothérapie testiculaire après quelques années d'application. (*Rev. Med. Suisse rom.*, 25 févr. 1939, t. 58, n° 2, p. 65).

- FREUD (J.), DINGEMANSE (E.) et POLAK (J.). — Complète restauration de la fonction des glandes accessoires sous l'influence de substances X activatrices de la testostérone. (*Arch. Intern. Pharm. et Ther.*, Déc. 1938, t. 57, p. 368).
- GALLACHER (F.) et KOCH (F.). — Essai quantitatif de l'hormone testiculaire par le test de la croissance de la crête. (*Jour. Pharm. Exper. Thérap.*, 1935, t. 55, p. 97).
- GARCIA, REY (F.). — Traitement de la cryptorchidie par l'hormone testiculaire. (*Semana Med.*, 3 nov. 1938, t. 2, pp. 1034-1040).
- GENNES (L. de) et ROGE. — L'hormone mâle. (*Ann. de Thérap. Biol.*, Avril 1938).
- GOGGLIA (G.). — Contribution clinique à l'activité et aux indications de l'Anertan. (*Deutsch. Med. Wochschr.*, 3 février 1939, t. 65, pp. 177-178).
- GOLDSCHMIDT et STREBER. — Action du propionate de testostérone sur les testicules et les signes sexuels secondaires chez le jeune rat. (*Klin. Wochschr.*, Juillet 1937, n° 28, p. 998).
- GORRELL (R.-L.). — Progrès dans le traitement par l'hormone mâle. Propionate de testostérone. (*Clin. Méd. Surg.*, 1940, t. XLVII, pp. 22-24).
- GRAULICH (R.). — Quelques notes au sujet du propionate de testostérone. (*Bruxelles Méd.*, 28 mars 1939, t. 19, n° 30, p. 925).
- GREENE (R.-R.) et BURRILL (M.-W.). — La récupération

des testicules après inhibition provoquée par des androgènes. (*Endocrinology*, Mars 1940, t. 26, n° 3, pp. 516-518).

HAMILTON (J.). — Production de l'érection du pénis par l'hormone mâle. (*Endocrinology*, Nov. 1937, t. 21, p. 744).

— Traitement de l'hypoplasie génitale par l'hormone mâle synthétique (testostérone). (*Endocrinology*, Sept. 1937, vol. 21, n° 3).

-- Action de l'hormone mâle sur la descente des testicules. (*Anat. Record*, Avril 1938, t. 70, p. 533).

— Hormone mâle et descente des testicules. (*Jour. Am. Med. Ass.* Juillet 1938, p. 94).

— Masculinisation précoce consécutive à l'injection de l'hormone mâle synthétique. (*Endocrinology*, Juil. 1938, t. 23, p. 53).

HAMILTON (J.) et HUBERT. — Effet de l'hormone mâle synthétique sur la descente des testicules dans la cryptorchidie de l'homme. (*Proc. Soc. Exper. a. Med.*, Octobre 1938, t. 39, pp. 4-5).

HAMILTON (J.) et LEONARD (L.). — Action de la testostérone sur les testicules et la spermatogénèse. (*Anat. Record*, Mai 1938, t. 71, p. 105).

HARSCH (R.), OVERSHOLSER (M.-D.) et WELLS (L.-J.). — Effets des injections d'oestrogènes et d'androgènes sur les organes reproducteurs des rats et des souris mâles. (*Jour. Endocrin.* 1939, t. 1, pp. 261-267).

- HECKEL (N.-J.). — Production de l'oligospermie chez un homme par l'emploi du propionate de testostérone. (*Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med.*, Avril 1939, t. 40, n° 4, p. 658).
- HIRTZ (G.). — Indications thérapeutiques du propionate de testostérone chez le garçon impubère (*Gaz. Méd. de France*, 15 nov. 1938, t. 45, pp. 1013-1017).
- HOOKE (V.). — L'hormone mâle en fonction de l'âge. (*Endocrinology*, Sept. 1937, t. 21, p. 655).
- HOFFMAN (M.-H.). — Hormones mâles. (*Minnesota Med.*, Nov. 1939, t. 22, pp. 767-771).
- HOSKINS (W.-H.), COFFMAN (J.-R.), KOCH (F.-C.) et KENYON (A.-T.). — Effet du propionate de testostérone sur l'excrétion urinaire androgène et des oestrogènes dans l'eunuchoidisme. (*Endocrinology*, Mai 1939, t. 24, n° 5, pp. 702-710).
- HOWARD (J.-E.) et VEST (S.-A.). — Expériences cliniques avec les hormones mâles; nouvelles observations sur le propionate de testostérone dans l'hypogonadisme et rapport préliminaire sur l'implantation de la testostérone. (*Amer. Jour. Med. Sc.*, Déc. 1939, t. 196, pp. 823-837).
- ITHO (M.) et KON (T.). — Action de l'hormone mâle sur les organes génitaux de jeunes chiens mâles. (*C. R. Soc. Biol.*, Nov. 1935, p. 679).
- JEANNENEY (G.). — Quelques dangers de l'opothérapie mal conduite. (*Gaz. Med. Lang. Franç. et Afr. du Nord.*, 1938, n° 5).

JEANNENEY (G.), HIRTZ (G.), SERVANTIE (L.) et MENIER (J.). — Etude comparative de l'action du propionate de testostérone chez le garçon impubère (présentant un retard du développement génital) et chez le poussin. (*Journ. de Méd. Bordeaux*, 25 Mars 1939, t. 116, pp. 273-281).

KERANS (W.-M.). — Application de la testostérone en clinique. (*Jour. Méd. Ass.*, 3 juin 1939, t. 112, pp. 2255-2258).

KENYON (A.-T.). — Effet du propionate de testostérone sur les organes génitaux, la prostate, et les caractères sexuels secondaires et sur le poids du corps dans l'eunuchoidisme. (*Endocrinology*, août 1938, t. 23, n° 2, pp. 121-135).

KENYON (A.-T.), SANDIFORD (I.), BRYAN (A.-H.), KNOWLTON (K.) et KOCH (F.-C.). — Effet du propionate de testostérone sur le métabolisme azoté, électrolytique, hydrique et énergétique dans l'eunuchoidisme. (*Endocrinology*, Août 1938, t. 23, n° 2, pp. 135-153).

KENYON (A.-T.), KNOWLTON (X.), SANDIFORD (J.), KOCH (F.-C.) et LOTWIN (G.). — Etude comparative des effets métaboliques du propionate de testostérone chez les sujets normaux et dans l'eunuchoidisme. (*Endocrinology*, Janv. 1940, t. 26, n° 1, pp. 26-45).

KETCHAM (W.-M.). — Hormone sexuelle mâle. (*Jour. Missouri Med. Ass.*, Nov. 1939, t. 36, pp. 427-430).

- KNOWLES (F.-G.-W.). — Influence des hormones antipituitaires et testiculaires sur la maturation sexuelle des lamproies. (*Journ. Exp. Biol.*, 1939, t. XVI, pp. 535-546).
- KOCH (F.). — Les hormones sexuelles mâles. (*Physiol. Rev.*, Avril 1937, n° 3, p. 153).
- La chimie et la signification biologique des hormones sexuelles mâles. (*Trans. West. Branch. Soc. of Amer. Urol. Soc.*, 1938, p. 97).
- KOCHAKIAN (D.). — Pouvoirs comparés des différents androgènes déterminés par le test du rat. (*Endocrinology*, Fév. 1938, t. 22, p. 181).
- Tolérance de la souris mâle et femme aux oestrogènes et aux androgènes. (*Endocrinology*, Janv. 1940, t. 26, n° 1, pp. 54-60, 4 fig.).
- KORENCHEWSKY (V.), DENNISON (M.) et HALL (K.). — Comparaison de l'activité du propionate de testostérone et de la testostérone chez le rat mâle. (*Bioch. Jour.*, Mai 1937, t. 31, n° 5, pp. 780-785).
- KUNSTADTER (R.-H.). — Provocation d'une puberté prématurée par des substances androgènes. (*Endocrinology*, nov. 1938, t. 23, pp. 661-665).
- LACASSAGNE (A.) et RAYNAUD (A.). — Effets sur la souris d'injections longtemps répétées de propionate de testostérone. (*C. R. Sac. Biol.*, 25 fév. 1939, t. 130, N° 8, pp. 689-691).
- LAROCHE (G.). — Nos connaissances actuelles sur l'hormone mâle. (*Bull. Soc. Thér.*, 1935, N° 8).

- Les indications thérapeutiques de la testostérone. (*Bourgogne Méd.*, avril 1939, t. 43, N° 4, p. 111).

LAROCHE (G.) et BOMPARD (E.). — Essais de traitement de l'impuissance sexuelle masculine par l'hormone mâle. (*Bull. Soc. Sexol.* 1928, t. 5, pp. 11-19).

LAROCHE (G.), SIMONNET (H.), BOMPARD (E.) et HUET (J.-A.). — Appréciation par des tests quantitatifs des effets de l'hormone mâle chez les vieillards. (*Medicina*, 7 mars 1939, N° 5, p. 199).

LESNE, LAUNAY et ROGE. — De l'influence de l'hormone mâle sur le développement de la croissance. (*Les Régulations hormonales*, Paris 1937, Baillères).

LIPPROSS (O.). — Résultats du traitement par les hormones sexuelles mâles. (*Münch. Med. Wochschr.*, 28 oct. 1938, t. 85, pp. 1668-1672).

Mac CULLAGH (E.-P.). — Traitement de la déficience testiculaire par le propionate de testostérone. (*Jour. Am. Med. Ass.*, 18 mars 1939, t. 112, pp. 1037-1044).

Mac CULLAGH (E.-P.) et Mac GURL (E.-P.). — Nouvelles observations sur l'emploi clinique du propionate de testostérone. (*Jour. Urol.*, 1939, t. XLII, pp. 1265-1273).

Mac CULLAGH (E.-P.), RUMSEY (J.-M.) et CUYLER (W.-K.). — Excrétion des androgènes urinaires à la suite de l'injection du propionate de testostérone. (*Jour. Urol.*, 1939, t. XLII, pp. 1265-1273).

Mac CULLAGH (E.-P.) et Mac GURL (F.-J.). — Effets du propionate de testostérone sur l'union épiphysaire, l'équilibre de sodium et du chlore et sur les numérations du sperme. (*Endocrinology*, mars 1940, t. 26, N° 3, pp. 377-384, 9 Fig.).

MARTINY (M.). — Quelques considérations biologiques, cliniques et thérapeutiques sur l'hormone mâle. (*Vie Médic.*, 25 mars 1939, t. 20, pp. 167-175).

MARANON (G.). — Indications et contre-indications des hormones génitales. (*Paris Méd.*, 20-27 avril 1940, t. 30, N° 16-17, pp. 193-205).

— Le syndrome d'insuffisance génital pure d'origine hypophysaire. (*Revue française d'endocrinologie*, 1938, t. 16, décembre).

MIESCHER. — Les effets de la testostérone et de certains dérivés. (*Schw. méd. Wochschr.* 1936).

MIESCHER et TSCHOPP (E.). — Sur l'activité par la voie buccale des hormones sexuelles mâles. Communication préliminaire. (*Schw. med. Wochschr.*, 12 nov. 1938, t. 68, p. 1258).

MOLLARD (H.). — La thérapeutique par les hormones mâles. (*Jour de Méd. et Chir. prat.*, 25 déc. 1938, pp. 645-653).

MOORE (C.-R.). — Les effets des substances gonadotropes et de l'hormone mâle dans l'organisme. (*Jour. of Urol.*, 1939, t. XLII, pp. 1251-1264).

MOORE (C.-R.) et PRICE (D.). — Effets du propionate de testotérone chez le rat mâle. (*Anat. Record*, mai 1938, t. 71, N° 5, p. 59).

MORICARD (R.) et BIZE (D.). — Développement du pénis provoqué chez l'enfant par l'injection d'acétate de testostérone. (*C. R. Acad. d. Sciences*, 8 fév. 1937, t. 204, p. 1044).

— Premières observations de développement du pénis chez l'enfant par l'injection d'acétate et de propionate de testostérone. (*Bull. Soc. Pédiat.*, 19 janv. 1937, N° 1, pp. 26-27).

MORICARD (R.), BIZE (D.) et SAULNIER (F.). — Développement de l'appareil génital et modifications psychologiques à type pubertaire par l'injection d'hormones (testostérone, folliculine, mitosine). (*Bull. Soc. Pédiat.* 6 juillet 1937, N° 7, pp. 477-509).

NAILLAT (R.). — L'hormone mâle. Mise au point des indications thérapeutiques actuelles. (*Thèse Paris*, 1938, N° 588, 77 pp.).

NIEGER. — Le rôle que l'on peut attribuer en clinique aux dérivés de la testostérone. (*Jour. d. Soc. Méd. de Lille*, 16 mars 1937, N° 20).

NOBECOURT (P.). — Discussion sur l'emploi de testostérone chez l'enfant impubère. (*Bull. Soc. Pédiat.*, 19 janv. 1937, N° 1, pp. 44-46).

OESTING (B.) et BRUCE (W.). — L'excrétion de l'hormone sexuelle chez l'enfant. (*Endocrinology*, mars 1938, t. 22, p. 307).

PERALTO RAMOD (A.) et COLOMBO (E.-O.). — Essais biologiques par le propionate de testostérone. (*Bull.*

Acad. nac. de Méd., Buenos-Aires, 22 juil. 1938, p. 211).

RAOUL (L.). — L'hormone mâle dans le traitement de l'hypoplasie génitale et des troubles associés chez le jeune garçon. (*Thèse* Bordeaux, 1938-39, N° 55, 60 pp.).

RENNIE (T.-A.-C.), VEST (S.-A.) jr. et HOWARD (J.-E.). — Emploi du propionate des testostérone dans l'impuissance ; étude clinique avec les hormones mâles sexuelles. (*South. Med. Jour.*, oct. 1939, t. 32, pp. 1004-1007).

RIVOIRE. — L'hormone testiculaire dans le traitement des affections génitales de l'homme. (*Les Acquisitions nouvelles de l'Endocrinologie*, Paris 1937, Masson et Cie, 1 vol.).

ROBERTS (C.-L.), SHARMAN (A.), WALKER (K.) et WIESNER (B.-P.). — Stérilité et fertilité empêchée ; pathogénie, diagnostic et traitement. (New-York 1939, Hoeber B. C., 1 vol., 419 pp. 90 Fig.).

ROCHE et RHODES (B.). — Effet du propionate de testostérone chez un eunuque post-pubéral. (*Rev. Med. de la Suisse rom.*, 25 oct. 1938, t. 58, pp. 816-817).

ROELSEN (E.). — Essai de traitement par l'hormone gonadotrope et l'hormone testiculaire. (*Ugeskr. f. Laeg.*, 1^{er} fév. 1940, t. 102, pp. 115-144).

ROUSSEL (G.), GLEY (P.) et Mme PAULIN (G.). — Etude comparative de l'action de la testostérone et de certains de ses esters sur les caractères sexuels

secondaires. (*Bull. Acad. de Méd.*, 16 fév. 1937, t. 117, N° 7, pp. 197-202).

RUZICKA. — Contribution à l'étude de l'hormone testiculaire. (*Jour. Am. Chem. Soc.*, 1935, t. 57, p. 2011).

— Action des esters de testostérone. (*Helv. Chim. Acta*, 1936).

— Les hormones mâles (*Régulations hormonales*, Paris 1937).

RUBINSTEIN (H.-S.), KURLAND (A.-A.) et GOODWIN (M.). — Effet dépressif sur la croissance somatique du propionate de testostérone. (*Endocrinology* 1939, t. XXV, pp. 724-728).

SAINTON, SIMONNET et BROUHA. — Effets de la castration prépubérale. *Endocrino-clinique, thérap. expériment.* Paris 1937, 1 vol.)

SAULNIER (F.). — Développement hormonal de l'appareil génital par les esters de testostérone. (*Thèse Paris* 1938, N° 608, 18 pp.).

SCHMIDT (P.). — Sur le traitement de l'impuissance sexuelle mâle. (*Med. Welt.*, 28 mai 1938, t. 12, pp. 783-784).

SCOTTI DOUGLAS (R.). — Expériences cliniques par le propionate de testostérone. (*Rass. intern. di Clin. e Ter.*, 31 juil. 1938, pp. 603-622).

SHARPEY-SCHAFFER (E.-P.). — Propionate de testostérone et les phénomènes vaso-moteurs de la déficience des gonades. (*Lancet* 1940, t. 1, pp. 161-164).

SIMONNET (H.) et ROBÉY (M.). — Les androgènes en thé-

- rapeutique. (*Jour. méd. franç.*, avril 1939, t. 28, pp. 123-129).
- STONE (C.-P.). — Activité copulatrice précoce provoquée chez les rats mâles par des injections sous-cutanées de propionate de testostérone. (*Endocrinology*, mars 1940, t. 26, N° 3, pp. 511-513, 2 Fig.).
- STONE (C.-P.). — Activation des rats mâles impuissants par des injections de propionate de testostérone. (*Jour. Comp. Psychol.*, juin 1938, t. 25, pp. 445-450).
- THOMPSON (K.-W.). — La testostérone dans le traitement des états eunuchoïdes. (*Jour. Connecticut Med. Soc.*, fév. 1939, t. 3, pp. 59-60).
- THOMSON (W.-O.) et HECKEL (N.-J.). — Hormone sexuelle mâle ; son application en clinique. (*Jour. Am. Med. Ass.*, 9 déc. 1939, t. 113, pp. 2124-2128).
- THOMPSON (W.-O.), HECKEL (N.-J.) et DICKIE. — Observations sur le traitement de l'hypoplasie génitale et de l'ectopie testiculaire. (*Endocrinology*, janv. 1938, t. 22, N° 1, p. 55).
- TSIMINAKIS (K.). — Du traitement de l'impuissance sexuelle de l'homme. (*Wien. klin. Worschr.*, 1938, pp. 898-899).
- TURNIER (H.-H.). — Emploi en clinique de l'hormone sexuelle mâle synthétique. (*Endocrinology*, juin 1939, t. 24, pp. 763-773).
- VENZMER (G.). — Traitement de l'hypoplasie génitale par l'hormone mâle synthétique. (*Med. Welt.*, 29 mai 1937, t. 11, p. 572).

- Nouveaux résultats du traitement par l'hormone sexuelle mâle. (*Med. Welt.*, sept. 1938, t. 12, pp. 1278-1281).
- Résultats du traitement par l'hormone sexuelle mâle synthétique. (*Semana Med.*, 13 avril 1939, t. 1, pp. 853-855).
- VEST (S.-A.) et HOWARD (J.-E.). — Expérience clinique avec les androgènes ; méthode d'implantation de la testostérone cristallisée. (*Journ. Am. Med. Ass.*, 18 nov. 1939, t. 113, pp. 1869-1872).
- VILLARET (M.), JUSTIN-BEZANÇON (L.) et RUBENS-DUVAL (A.). — Remarques sur les effets du propionate de testostérone dans une cas d'eunochoïdisme post-pubère. (*C. R. Soc. Biol.*, 1938, t. 127, N° 7, pp. 599-601).
- VILLARET (M.). — Action morphologique du propionate de testostérone dans une cas d'eunichisme post-pubère. (*Nutrition*, 1938, t. 8, N° 4, pp. 325-333).
- WALKER (K.) et STRAUSS (E.-B.). — Troubles sexuels de l'homme. (Londres, 1939, H. Hamilton, 1 vol. 262 pp.).
- WEBSTER (B.). — Traitement de l'hygonadisme chez le sujet mâle adolescent. (*Journ. Pédiat.*, mai 1939, t. 14, N° 5, pp. 684-690).
- ZELSON (C.) et STEINITZ (E.). — Traitement de la cryptorchidie par l'hormone génitale mâle. (*Journ. Pédiat.*, octobre 1939, t. 15, N° 10, pp. 522-534).

TABLE DES MATIERES

	PAGES
Introduction	13
Historique	17
Chimie et essais biologiques des hormones mâles ..	23
Physiologie de l'hormone mâle	33
Action de l'hormone mâle chez le garçon impubère avec hypoplasie génitale	41
Action de l'hormone mâle après la puberté	69
Posologie	97
Conclusions	101
Bibliographie	103
